

**Herstellung von porösen Polymeren durch Verwendung
von nanoskopischen Alkalimetallhalogeniden und
überkritischem Kohlendioxid**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

vorgelegt von
Thomas Annen
aus Duisburg

Institut für Anorganische Chemie
der
Universität Duisburg-Essen

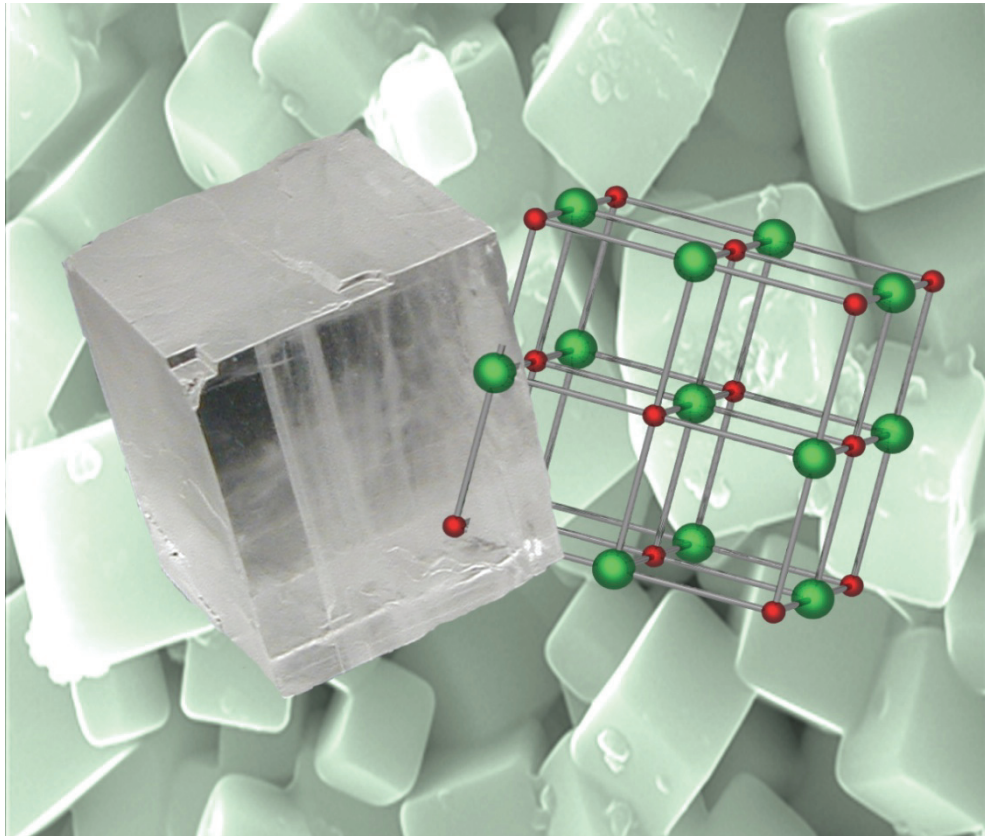
2009

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Zeitraum von Januar 2006 bis September 2009 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Matthias Epple am Institut für Anorganische Chemie der Universität Duisburg-Essen angefertigt.

Gutachter: Prof. Dr. Matthias Epple
Prof. Dr. Mathias Ulbricht

Vorsitzender: Prof. Dr. Gebhard Haberhauer

Tag der Disputation: 17.12.2009



*meinen Großeltern
Opa Kurt (†) und Oma Erika*

1	Thematik dieser Arbeit	1
2	Theoretischer Hintergrund.....	2
2.1	Grundlagen der Kolloidchemie	2
2.1.1	Die Stabilität kolloidaler Systeme.....	3
2.2	Poröse Materialien und Porogene.....	7
2.2.1	Porosität.....	8
2.2.2	Schäume und Schwämme.....	9
2.3	Biomaterialien.....	10
2.3.1	Bioresorbierbare Knochenersatzmaterialien	11
3	Experimentelle Methoden.....	13
3.1	Analysemethoden	13
3.1.1	Thermoanalytische Methoden	13
3.1.1.1	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	13
3.1.1.2	Thermogravimetrie (TG)	14
3.1.2	Elektronenmikroskopische Methoden.....	15
3.1.2.1	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	15
3.1.2.2	Energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX).....	16
3.1.3	Beugungs- und Streumethoden	17
3.1.3.1	Röntgendiffraktometrie (XRD).....	17
3.1.3.2	Dynamische Lichtstreuung (DLS).....	18
3.1.4	Spektroskopische Methoden	19
3.1.4.1	UV/Vis Spektroskopie	19
3.1.4.2	Infrarotspektroskopie (IR)	20
3.1.4.3	Kernresonanzspektroskopie (NMR).....	21
3.1.5	Mechanische Untersuchungsmethoden.....	22
3.1.5.1	Dreipunktbiegung.....	22
3.1.6	Tomographische Verfahren.....	23
3.1.6.1	Computertomographie (CT).....	24

3.2	Verarbeitungsverfahren	24
3.2.1	Pressen	24
3.2.2	Porogenverfahren	25
3.2.3	Begasungsverfahren	26
4	Ergebnisse und Diskussion	28
4.1	Poröses Polyglycolid und Alkalimetallhalogenide aus der Polykondensation von Metallhalogenocarboxylaten	28
4.1.1	Poröses Polyglycolid	29
4.1.1.1	Reduktion von Silber(I)-Ionen in einer porösen Polyglycolidmatrix	32
4.1.1.2	Zusammenfassung	45
4.1.2	Die Alkalimetallhalogenide der Polykondensationsreaktionen	47
4.1.2.1	Synthese der Propionate, Polymerisation der Salze und Isolierung der eliminierten Kristalle	51
4.1.2.2	Natriumchlorid aus der thermisch initiierten Polykondensation des Natrium-2-chlorpropionats	54
4.1.2.3	Kaliumchlorid aus der thermisch initiierten Polykondensation des Kalium- 2-chlorpropionats	69
4.1.2.4	Die thermisch initiierte Polymerisation in Dispersion	78
4.1.2.5	Zusammenfassung	84
4.2	Nanoskopisches Natriumchlorid	86
4.2.1	Natriumchlorid aus der Malonestersynthese	88
4.2.1.1	Alkylierung von Natriumdiethylmalonat durch Phenacylchlorid	88
4.2.1.2	Acetylierung von Natriumdiethylmalonat durch Acetylchlorid	107
4.2.2	Reaktion von Phenacyl- und Acetylchlorid mit Natriumethanolat ...	117
4.2.2.1	Alkylierung von Natriumethanolat durch Phenacylchlorid	117
4.2.2.2	Acetylierung von Natriumethanolat durch Acetylchlorid	120
4.2.2.3	Zusammenfassung	122

4.3 Submikrometergroße Natriumchloridkristalle als Porogen.....	124
4.3.1 Hierarchisch poröse Systeme und Knochenersatzmaterialien	124
4.3.1.1 Hierarchisch poröses Polylactidkomposit	125
4.3.1.2 Zusammenfassung.....	141
4.4 Individuell strukturierbares, bioresorbierbares Implantat.....	142
4.4.1 Variation der Implantatgeometrie	143
4.4.1.1 <i>In vitro</i> Hydrolyse des Implantats	147
4.4.2 Kontrollierte Wirkstofffreisetzung	155
4.4.2.1 Kontrollierte Freisetzung von Gentamycin aus der porösen Schicht	156
4.4.2.2 Zusammenfassung.....	159
4.5 Knochenersatzmaterialien und mechanische Kenngrößen.....	161
4.5.1 Grundlagen mechanischer Prüfverfahren und Kenngrößen.....	162
4.5.1.1 Mechanische Belastbarkeit der degradierten Implantate	164
4.5.1.2 Mechanische Kenngrößen der porösen Schicht des Implantats.....	167
4.5.1.3 Mechanische Kenngrößen der kompakten Schicht des Implantats	175
4.5.1.4 Zusammenfassung	179
5 Zusammenfassung	181
6 Literaturverzeichnis	184
7 Anhang	192
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	192
7.2 Gefahrstoffe und Entsorgung.....	193
7.3 Publikationsliste	194
7.4 Lebenslauf.....	196
Eidesstattliche Erklärung.....	197
Danksagung	198

1 Thematik dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist in zwei verschiedene und weitestgehend getrennt voneinander zu betrachtende Themengebiete gegliedert. In ihrer Gesamtheit jedoch lässt sie sich in den Bereich der Materialwissenschaften einordnen.

Der erste Teil dieser Arbeit diskutiert poröse Materialien und die Synthese von Alkalimetallhalogenidkristallen im Submikrometerbereich. Zunächst wird die Darstellung einer porösen Polyglycolidmatrix zur Erzeugung metallischer Nanostrukturen beschrieben. Anschließend erfolgt die Diskussion verschiedener Reaktionen zur gezielten Synthese nanoskopischer Alkalimetallhalogenide. Zum einen sind dies die organischen Festkörperpolymerisationen von Metallhalogenocarboxylaten, durch die die entsprechenden Metallhalogenide mit Größen von wenigen hundert Nanometern gebildet werden. Zum anderen sind es organische Kupplungsreaktionen zwischen organischen Natriumsalzen und chlorierten Kohlenwasserstoffen, bei denen während der Bindungsknüpfung Natriumchlorid eliminiert wird. Ziel dieser Arbeit ist es, diese Kristalle zu isolieren und im Sinne des Porogenverfahrens zum Aufbau poröser Systeme zu nutzen. Die Verwendung von makroskopischem Natriumchlorid als Porogen ist eine gängige Methode zur Darstellung von makroporösen Materialien. Zur Darstellung mikroskopischer Poren werden hingegen häufig polymere, keramische oder metallische Partikel eingesetzt, die sich oft nur unter drastischen Bedingungen aus den neu gebildeten Strukturen entfernen lassen. Der Einsatz von submikrometergroßen wasserlöslichen Alkalimetallhalogeniden bringt hier einen entscheidenden Vorteil.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschreibt das Konzept eines bioresorbierbaren Implantats zur Schädelknochenrekonstruktion. Es handelt sich hierbei um ein strukturell gradiertes Implantat auf der Basis verschiedener Kompositmaterialien aus Polylactid, einem dem Knochenmineral ähnlichen, amorphen Calciumphosphat und Calciumcarbonat. Die Herstellung der Implantate erfolgt

über polymertypische Verarbeitungsverfahren. Während kompakte Formkörper durch Heißpressen der Komposite erzeugt werden, gelingt die Fertigung einer porösen, dem spongiösem Knochen ähnelnden Struktur durch physikalisches Aufschäumen der Komposite mit überkritischem Kohlenstoffdioxid. Die gesamte Verfahrenskette ermöglicht eine individuelle Formgebung der Implantate und somit deren strukturelle Anpassung an patientenspezifische Traumata. Das Implantat hat sich in ersten klinischen Tierversuchsreihen bewährt und zeigt neben einer guten Biokompatibilität auch die erwünschte Osteokonduktivität.^[1-3] Der Fokus dieser Arbeit richtet sich auf die Bestimmung der mechanischen Eigenschaften des Implantats und einen Versuch zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung. Die ermittelten Daten sollen dazu beitragen, die mechanischen Eigenschaften des Implantats mit modernen numerischen Methoden zu berechnen.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Grundlagen der Kolloidchemie

Die Kolloidchemie beschreibt einen Zustand der Materie, welcher zwischen der makroskopischen Volumenphase eines Stoffes und seiner Lösung liegt. Kolloidale Systeme bestehen aus einer dispersen und einer kontinuierlichen Phase. Die kontinuierliche Phase wird üblicherweise auch als Dispersionsmittel bezeichnet. Die disperse Phase besteht in der Regel aus submikrometergroßen Teilchen, welche in feinverteilter Form in dem Dispersionsmittel vorliegen. Beide Phasen können sowohl im festen als auch im flüssigen oder im gasförmigen Aggregatzustand vorliegen. Je nach gegebener Kombination dieser Zustände werden die kolloidalen Systeme in bestimmte Klassen eingeteilt. Die Klassifizierung der Systeme ist zusammen mit einigen Beispielen in Tabelle 1 dargestellt.^[4,5]

Tabelle 1: Klassifizierung kolloidaler Systeme in Abhängigkeit der Aggregatzustände.^[5]

Disperse Phase	Dispersionsmittel	Klassifizierung	Beispiel
flüssig	gasförmig	flüssige Aerosole	Nebel
fest	gasförmig	feste Aerosole	Rauch
flüssig	flüssig	Emulsionen	Butter, Creme
fest	flüssig	Suspensionen	Farben, Lacke
fest	fest	feste Suspension	Opalglas
gasförmig	flüssig	Schaum	Schäume
gasförmig	fest	fester Schaum	Schaumstoffe

2.1.1 Die Stabilität kolloidaler Systeme

Die Stabilität kolloidaler Systeme ist eng mit Begriffen wie der Alterung oder der Koagulation solcher Systeme verknüpft. Sie kann durch die Betrachtung der zugrundeliegenden thermodynamischen und kinetischen Effekte erklärt werden. Grundsätzlich tendiert jedes System dazu, in den Zustand der geringsten freien Energie überzugehen. Die dispergierte Phase kolloidaler Systeme besteht gewöhnlich aus Teilchen im Größenbereich von 1-500 nm. Je kleiner ein Teilchen wird, umso größer wird das Verhältnis zwischen der Oberfläche des Teilchens und seinem Volumen. Die Oberfläche der dispergierten Phase eines bestimmten Stoffs ist also im Gegensatz zur seiner makroskopischen Volumenphase stark vergrößert. Dies führt dazu, dass ein Großteil der Moleküle an der Grenzfläche zwischen den beiden Phasen vorliegt. Die Oberflächenenergie der dispergierten Partikel hat also einen großen Einfluss auf die freie Energie des Systems. So führt das Dispergieren eines Feststoffs in einem flüssigen Medium schließlich zur Erhöhung der freien Energie des Systems, wobei die Zunahme der Energie proportional zur gebildeten Oberfläche ist. Das System geht so in einen metastabilen Zustand über (Abbildung 2.1).

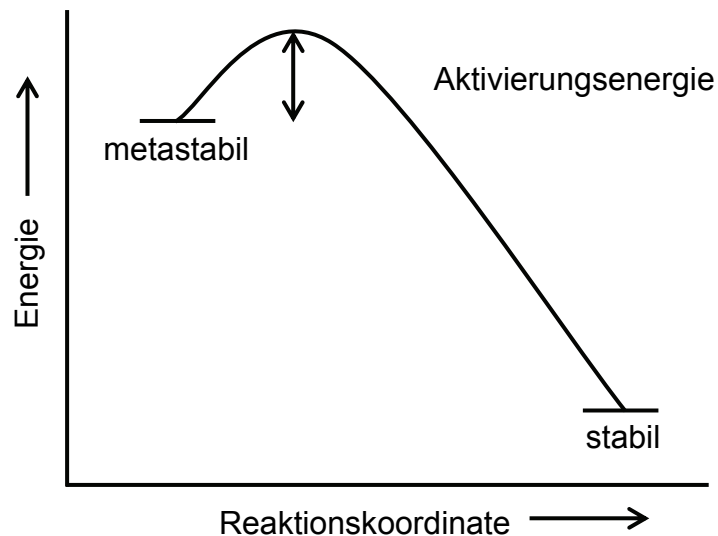


Abbildung 2.1: Energiediagramm mit metastabilem und stabilem Energieniveau.

Der Zerfall kolloidaler Dispersionen durch Koagulation ist zugleich deren hervorstechendste Eigenschaft. Dieser Alterungsprozess ist nichts anderes als das Bestreben der Dispersionen, in den thermodynamisch stabilen Zustand überzugehen. Einen entscheidenden Einfluss auf diesen Prozess hat die Löslichkeit der dispergierten Partikel. Der Dampfdruck und die Löslichkeit jedes Stoffes hängen von der Größe der Partikel ab. Je kleiner ein Partikel wird, desto größer wird seine Löslichkeit im Vergleich zur makroskopischen Phase. Die Alterungsgeschwindigkeit einer kolloidalen Dispersion lässt sich durch folgende Gleichung beschreiben:^[4]

$$\frac{dm}{dt} = \frac{qDc_0}{\delta} \left[e^{\frac{\sigma_{sl}}{f(r_1)RT}} - e^{\frac{\sigma_{sl}}{f(r_2)RT}} \right] \quad (\text{Gl. 1})$$

mit

dm/dt : Alterungsgeschwindigkeit

D : Diffusionskoeffizient

c_0 : Löslichkeit der makroskopischen Phase

σ_{sl} : Grenzflächenspannung

δ : Viskosität

r_1 und r_2 : Radien der kolloidalen Partikel

Bei genauerer Betrachtung dieser Gleichung wird schnell ersichtlich, dass streng monodisperse Systeme mit r_1 gleich r_2 , theoretisch nicht altern dürften. In der Praxis reichen minimale Abweichungen der Partikelgrößen von der theoretischen Monodispersität aus, um den Zerfall der Dispersionen in Gang zu setzen. Ein weiterer Mechanismus, der einen großen Einfluss auf das Wachstum der dispergierten Partikel und folglich auch auf die Alterungsgeschwindigkeit einer Dispersion hat, ist die sogenannte Ostwald-Reifung. Sobald ein Stoff im jeweiligen Dispersionsmittel ein wenig löslich ist, reduziert dieser Effekt die Oberfläche der dispergierten Phase. Der Löslichkeitsunterschied zwischen großen und kleinen Partikeln führt dazu, dass sich die kleineren Partikel auflösen und die gelösten Moleküle oder Ionen von den größeren Partikeln adsorbiert werden. Folglich verschwinden die kleineren Partikel aus der Dispersion und es resultieren insgesamt größere Partikel. Dieser Mechanismus beschreibt ein Partikelwachstum, welches stattfindet, ohne dass sich die einzelnen Partikel untereinander berühren. Nun bewegen sich aber kolloidale Partikel in einer Dispersion gemäß der Brown'schen Molekularbewegung mit einer endlichen Geschwindigkeit und stoßen dementsprechend häufig gegeneinander. Dieser Prozess liefert im Falle kolloidaler Dispersionen die Aktivierungsenergie, die nötig ist, um das metastabile System über die Energiebarriere zu heben. Bei Raumtemperatur reicht dieser Energiebeitrag hierzu für gewöhnlich aber nicht aus und es zeigt sich, dass eine Temperaturerhöhung nur einen geringen Einfluss auf die Stabilität einer Dispersion hat. In der Praxis stellt sich heraus, dass die Höhe der Energiebarriere von verschiedenen Faktoren abhängt. Hierzu zählen Größen wie Temperatur, Druck und Zusammensetzung des Dispersionsmittels.

Abschließend stellt sich die Frage, warum diejenigen Partikel, die infolge der Brown'schen Molekularbewegung ständig gegeneinander stoßen, nicht agglomerieren. Für die Agglomeration von festen Partikeln gilt, dass diese nur dann stattfindet, wenn die ursprüngliche Form der Partikel beibehalten wird. Für

die Agglomeratbildung müssen sich die Partikel also auf einen Abstand annähern, bei dem die zwischen ihnen wirkenden Anziehungskräfte wirksam werden können. Die durch die Brown'sche Molekularbewegung verursachten Zusammenstöße führen allerdings nur in den wenigsten Fällen zur Koagulation der dispergierten Partikel. Es gibt also eine Größe, die die gegenseitige Annäherung der Partikel auf den zur Koagulation nötigen Abstand verhindert. Die gesuchte Größe ist die sogenannte elektrochemische Doppelschicht, die sich als räumliche Ladungsstruktur um das kolloidale Teilchen aufbaut. Eine schematische Darstellung dieser Ladungsstruktur ist in Abbildung 2.2 skizziert.

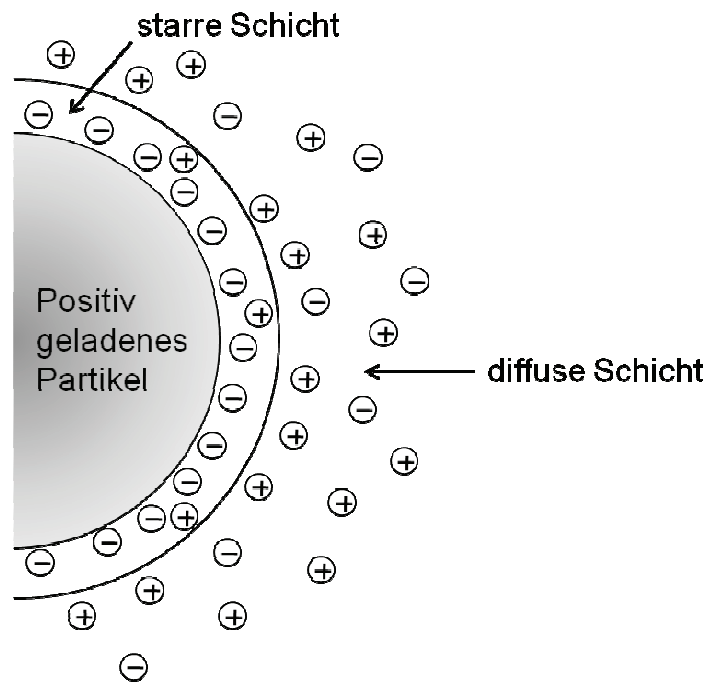


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der elektrostatistischen Doppelschicht eines positiv geladenen Teilchens.

Am kolloidalen Teilchen werden Gegenionen adsorbiert und bilden rund um das Partikel die zum Teil starre und zum Teil diffuse elektrochemische Doppelschicht aus. Es resultiert eine symmetrisch um das Partikel aufgebaute Ladungswolke. Die jeweilige Überschussladung der Partikel bewirkt aber letztlich die Abstoßung der kolloidalen Partikel, wenn sich diese auf einen bestimmten Abstand in der Dispersion annähern. Eine quantitative Beschreibung der Stabilität von kolloidalen Dispersionen, deren Grundlage die

elektrochemische Doppelschicht bildet, liefert die DLVO-Theorie. Benannt nach ihren Begründern Derjagin, Landau, Verwey und Overbeek beschreibt diese Theorie die gesamte Wechselwirkungskraft zwischen den kolloidalen Teilchen einer Dispersion unter Berücksichtigung aller abstoßenden und anziehenden Wechselwirkungen.^[4,5]

2.2 Poröse Materialien und Porogene

Die Anwendungsgebiete poröser Materialien sind vielfältig und ziehen sich durch nahezu alle Bereiche der modernen Materialwissenschaften. Poröse Systeme von hoher industrieller Bedeutung sind zum Beispiel Katalysatorsubstrate und Filtrationsmembranen.^[6] Im Bereich der Biomaterialwissenschaften dienen poröse Materialien als Matrices zum Gewebeaufbau oder zur Geweberegeneration. Im allgemeinen Sprachgebrauch auch als *scaffold* bezeichnet sind poröse Substrate von grundlegender Bedeutung für das sogenannte *tissue engineering*. Hinzu kommt hier die Verwendung solcher Systeme als Trägermaterialien für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung.^[7]

Als Porogen wird im Allgemeinen eine Substanz bezeichnet, mit deren Hilfe die Fertigung beliebiger poröser Materialien gelingt. Das Porogen fungiert hierbei im Grunde als Opfertemplat und wird am Ende der Fertigung eines kompakten Formteils wieder aus diesem entfernt. Porogene können sowohl feste als auch flüssige oder gasförmige Stoffe sein. Eine genauere Begriffserklärung folgt im Kapitel Porogenverfahren. Die Motivation dieser Arbeit zur Synthese nanoskopischer Alkalimetallhalogenide beruht auf dem Interesse, wasserlösliche und zudem nicht toxische Porogene für die Fertigung poröser Materialien zu nutzen. Einen interessanten Überblick über die Möglichkeiten zur Darstellung von porösen Netzwerken durch kolloidale Partikel im Sinne solcher Templatsynthesen liefert ein Übersichtsartikel von Li *et al.*^[8]

2.2.1 Porosität

Die Porosität Φ beschreibt das Verhältnis des Hohlraumvolumens zum Gesamtvolumen eines Stoffes oder Stoffgemisches. Die mathematische Definition lässt sich durch folgende Gleichung wiedergeben:

$$\Phi = 1 - \frac{\rho}{\rho_0} \quad (\text{Gl. 2})$$

Mit der Rohdichte ρ eines Stoffs und seiner Reindichte ρ_0 handelt es sich demnach um eine dimensionslose Größe, die im Allgemeinen in Prozent ausgedrückt wird. Unterschieden wird in der Regel zwischen einer offenen und einer geschlossenen Porosität. Die Summe dieser Porositätsformen wird als Gesamtporosität des Systems bezeichnet. Die offene Porosität zeichnet sich durch eine Vielzahl von Poren aus, die untereinander und mit der Umgebung in Verbindung stehen. Solche Systeme sind uns im täglichen Leben unter dem Begriff des Schwamms bekannt. In geschlossenporigen Systemen hingegen liegt der Großteil der Poren isoliert vor. Systeme mit einer vollkommen geschlossenen Porosität werden als Schäume bezeichnet. In den Materialwissenschaften und der Werkstofftechnik hat sich zur Klassifizierung von Porengrößen die in Tabelle 2 dargestellte Einteilung etabliert.

Tabelle 2: Klassifizierung von Porengrößen in Abhängigkeit vom Porendurchmesser nach IUPAC.

Porendurchmesser / nm	Klassifizierung der Porosität
< 2	mikroporös
2 – 50	mesoporös
> 50	makroporös

2.2.2 Schäume und Schwämme

Wie lässt sich ein so geläufiger Begriff wie der des Schaumes definieren? Gemäß der IUPAC-Definition von 1972 ist ein Schaum eine Dispersion, in der ein großer Volumenanteil von Gasblasen in einer Flüssigkeit, einem Feststoff oder einem Gel dispergiert vorliegt. Was aus dieser Definition zunächst jedoch nicht hervorgeht ist, dass es sich bei Schäumen zwar um hochporöse Systeme handelt, diese sich allerdings durch eine geschlossene Porosität auszeichnen. Die notwendige Differenzierung, die hier zwischen Schäumen und Schwämmen vollzogen werden kann, geht aus dieser Definition alleine demnach nicht klar hervor. Die Natur selbst ist es, welche uns diesen wichtigen Unterschied verdeutlichen kann. Bims, ein hochporöses Vulkangestein, ist so leicht, dass es im Wasser schwimmt. Die vom Gestein eingeschlossenen Gasblasen stehen untereinander nicht in direktem Kontakt, wodurch die Diffusion des umgebenden Mediums in das Innere des porösen Körpers verhindert wird. Betrachten wir hingegen die marinen Schwämme, so wird schnell ersichtlich, dass hier ein interkonnektierendes, also offenes Porensystem für den Nährstofftransport dieser Spezies zwingend erforderlich ist.

Im Bereich der Materialwissenschaften sind insbesondere die schaumartigen Strukturen von großer Bedeutung. Feste Schäume begegnen uns in fast allen Bereichen des modernen, alltäglichen Lebens und sind ein wichtiger Bestandteil der werkstoffwissenschaftlichen Forschung. Polster und Matratzen auf der Basis von Polyurethanschäumen oder Verpackungsmaterialien wie Styropor® sind bekannte Beispiele. Nicht zuletzt sind es die besonderen mechanischen Eigenschaften der Schäume, die sie zu derart interessanten Forschungsobjekten machen. Einhergehend mit ihrem geringen spezifischen Gewicht zeichnen sie sich durch ein gutes Schlagabsorptionsvermögen bei hoher Steifigkeit aus. So werden zum Beispiel Metallschäume seit Jahren bei der Entwicklung von gewichtssparenden Elementen für den Fahr- und Flugzeugbau verwendet.^[9-11]

Im Bereich der Biomaterialwissenschaften müssen wir jedoch festhalten, dass das Konzept des Schaumes nicht mehr ausreichend ist. Gefordert werden offenporige Systeme, die im Sinne des *tissue engineering* die ungehinderte Diffusion von Nährstoffen oder Zellen bis tief hinein in das Matrixmaterial erlauben.

Richten wir unsere Aufmerksamkeit noch etwas genauer auf die Darstellung von Knochenersatzmaterialien. Im Groben lässt sich der humane Knochen in zwei unterschiedlich strukturierte Bereiche unterteilen. Das äußere, zum Gewebe hin orientierte Knochengewebe ist eher von kompakter Natur und wird als *substantia compacta* oder *substantia corticalis* bezeichnet. Das Innere des Knochens wird hingegen von der sogenannten *substantia spongiosa*, einem feinen, schwammartigen Gerüst gebildet. So haben also das englische Wort für Schwamm, *sponge*, und der *spongiöse* Teil des Knochens den gleichen etymologischen Hintergrund wie die marinen Schwämme der Gattung *spongiara*. Diesen Ausführungen zufolge lässt sich der architektonische Anspruch an ein strukturell optimiertes Knochenersatzmaterial nunmehr klar definieren. Gefordert werden offenporige Systeme mit einer schwammartigen Struktur. Nicht ohne Grund stehen die komplexen Skelettstrukturen von marinen Schwämmen seit einigen Jahren im Fokus mehrerer Arbeitsgruppen.^[12-22]

2.3 Biomaterialien

Die Definition eines Biomaterials wurde 1991 von der *European Society for Biomaterials* folgendermaßen formuliert: „Ein Biomaterial ist ein Material, das mit biologischen Systemen interagieren soll, um ein Gewebe, ein Organ oder eine Funktion im Körper zu untersuchen, zu behandeln, zu verbessern oder zu ersetzen.“^[23] Der Organismus reagiert auf implantierte Fremdkörper im Allgemeinen mit einer sogenannten Fremdkörperreaktion. Ist diese Fremdkörperreaktion bezogen auf das eingebrachte Biomaterial tolerierbar klein, so wird das Material als biokompatibel bezeichnet. Ist ein Implantat für

den permanenten Einsatz im Körper vorgesehen, so werden an das Material vollkommen andere Ansprüche gestellt als an Implantate zur temporären Anwendung. Solche Permanentimplantate werden dann auf der Basis von Materialien hergestellt, die als biostabil bezeichnet werden und des Weiteren unter physiologischen Bedingungen chemisch inert sind. Eine solche Klassifizierung schließt den Verschleiß und den Abbau der Implantate durch den Körper über den zeitlichen Verlauf ihrer Implantationsdauer allerdings nicht aus. So stellt der mechanische Abrieb von Polyethylen aus künstlichen Hüftgelenkspfannen bis heute ein ungelöstes Problem dar. Implantate für temporäre Anwendungen werden hingegen vermehrt aus bioresorbierbaren Materialien gefertigt, so dass dem Patienten ein weiterer operativer Eingriff zur Entfernung des Implantats erspart bleibt. Als Beispiele sind hier bioresorbierbare Schrauben zur Fixierung von Knochenbrüchen oder chirurgisches Nahtmaterial auf der Basis von Polyestern oder Zuckern zu nennen. Einen guten Überblick über derartige Materialien und deren Applikationen im klinischen Alltag bietet ein Übersichtsartikel von An *et al.*^[24]

2.3.1 Bioresorbierbare Knochenersatzmaterialien

Eppele *et al.* haben sich in den letzten Jahren ausführlich mit der Synthese von bioresorbierbaren Knochenersatzmaterialien beschäftigt. Das bis heute bestehende Interesse an Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet entstand aus einer Reihe von Untersuchungen, die zur Festkörperpolymerisation von Metallhalogenocarboxylaten durchgeführt wurden.^[25] Die Produkte dieser Reaktionen sind poröse Polyester, von denen einige Vertreter zu diesem Zeitpunkt bereits für diverse Applikationen in der klinischen Praxis von Bedeutung waren. Hierzu gehören zum Beispiel das Polyglycolid und die Polylactide sowie deren Copolymere. Der Aspekt der Porosität führte dazu, diese Systeme als potentielle Knochenersatzmaterialien zu betrachten.^[26-28]

Der große Nachteil der biodegradierbaren Polyester liegt darin, dass während der Degradation die Carbonsäuren der entsprechenden Ester freigesetzt werden. Etwa seit Mitte der 1990er Jahre haben sich weltweit verschiedene Autoren mit der Lösung dieses Problems beschäftigt. Die Vermischung der Polymere mit basisch reagierenden Substanzen führt zu Kompositmaterialien, in denen die basische Komponente die sauren Degradationsprodukte neutralisiert. Die Idee, verschiedene Calciumphosphate als basische Füllstoffe zu verwenden, basierte hierbei zunächst auf einem völlig anderen Konzept. Da der anorganische Bestandteil des Knochens aus calciumdefizitärem Hydroxylapatit besteht, wurde versucht, die Komposite dem Knochen auch in ihren biologischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften anzupassen.

Neben den Arbeiten auf dem Gebiet der biodegradierbaren Polyester beschäftigten sich Epple *et al.* auch mit der Entwicklung von bioresorbierbaren Calciumphosphatmodifikationen.^[29,30] In etwa zeitgleich wurden die ersten Versuche zur Kompositentwicklung beschrieben.^[31,32] Die Kombination beider Forschungsgebiete führte letztlich zu einem bioresorbierbaren Kompositmaterial, das es von der Materialentwicklung^[32-34] über die Produktgestaltung^[3,35-38] bis in den Großtierversuch geschafft hat.^[1] Auf der Basis von Polylactiden, carbonathaltigen Calciumphosphaten und Calciumcarbonat wurden Kompositmaterialien entwickelt, die entweder durch Heisspressen zu kompakten Formkörpern verarbeitet oder durch das in Kapitel 3.2.3 beschriebene Begasungsverfahren zu porösen Systemen aufgeschäumt werden.

3 Experimentelle Methoden

3.1 Analysemethoden

3.1.1 Thermoanalytische Methoden

Unter dem Begriff der Thermischen Analyse verstehen wir eine Vielzahl von Analysemethoden, mit der wir temperaturabhängige Veränderungen physikalischer und chemischer Eigenschaften einer Probe analysieren können. Während üblicherweise die Abhängigkeit der Probentemperatur von der Zeit innerhalb eines bestimmten Temperaturprogramms beobachtet wird, so arbeiten viele thermoanalytische Messgeräte und Kalorimeter auch unter isothermen Bedingungen. Die üblichen Messgrößen solcher Analysen sind die Temperatur, die Masse oder das Volumen der jeweiligen Probe. Ermittelt werden beispielsweise Stoffeigenschaften wie Enthalpien, Wärmekapazitäten oder thermische Ausdehnungen. Mit Hilfe der thermischen Analyse können des Weiteren Aussagen über die chemische Zusammensetzung oder die Kristallinität einer Probe gemacht werden. Wenn die Änderung der chemischen oder physikalischen Eigenschaften einer Probe mit der Erzeugung oder dem Verbrauch einer Wärmemenge einhergeht, so wird von einem thermischen Ereignis gesprochen.

3.1.1.1 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Wird einer beliebigen Probe thermische Energie im Sinne einer Aufheizung zugeführt oder im Sinne einer Abkühlung entzogen, so kommt es in bestimmten Temperaturbereichen infolge auftretender Phasenübergänge der Probe zu Wärmeströmen. Diese fließen dann entweder aus der Probe in die Umgebung hinaus oder aus der Umgebung in die Probe hinein. Bei der dynamischen Differenzkalorimetrie (*differential scanning calorimetry*, DSC) handelt es sich um ein thermoanalytisches Verfahren, bei welchem diese Wärmeströme gemessen und mit denen einer Referenzsubstanz abgeglichen werden. Während

der Messung werden die Probe und die Referenz einem bestimmten Temperaturprogramm mit konstanter Heiz- oder Abkühlrate ausgesetzt. Wenn die Referenz innerhalb des gegebenen Temperaturbereichs keiner thermodynamischen Umwandlung unterliegt, so verursachen die in der Probe ablaufenden Phasenübergänge Abweichungen von der Linearität im zeitlichen Temperaturverlauf der Probe. Die sich ergebende Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenz wird hierbei von Thermoelementen mit hoher Empfindlichkeit detektiert und stellt somit die entscheidende Messgröße für die anschließende Analyse dar. Mit Hilfe der DSC lassen sich folglich Phasenübergänge analysieren. Des Weiteren ermöglicht es diese Methode auch, Aussagen über die Temperaturabhängigkeiten chemischer Reaktionen zu treffen. Die in dieser Arbeit durchgeführten DSC-Messungen wurden mit dem Gerät DSC 204 der Firma Netzsch aufgenommen. Es handelt sich hierbei um ein kalibriertes Wärmestrom-DSC mit angeschlossener flüssig-N₂-Kühleinheit. Die Probenmengen betrugen 3-5 mg. Die Proben wurden in Aluminiumtiegel bei Umgebungsdruck an Luft gemessen. Die Heizrate der Messungen betrug üblicherweise 5 K min⁻¹.

3.1.1.2 Thermogravimetrie (TG)

Die Thermogravimetrie ist eine Methode, die die Massenänderung einer Probe über einen bestimmten Temperaturbereich analysiert. Die Probe wird einer konstanten Heizrate unterworfen und die prozentuale Massenänderung in einem sogenannten Thermogramm als Funktion der Zeit aufgetragen. TG-Messungen werden entweder in einer inerten oder in einer reaktiven Atmosphäre durchgeführt. In einer inerten Atmosphäre, also bei Messungen unter Stickstoff oder Argon, treten Massenverluste zum Beispiel infolge der Abgabe oder Abspaltung flüchtiger Stoffe bei Pyrolyseprozessen auf. Unter reaktiven oder reduzierenden Bedingungen wie zum Beispiel Messungen in Sauerstoff oder Formiergas können auch Massenzunahmen infolge eintretender Oxidation oder

Hydrierung stattfinden. Häufig werden TG-Messungen mit Analysemethoden gekoppelt, die es ermöglichen, die abgespaltenen Komponenten in der Gasphase zu analysieren. Am weitesten verbreitet sind hier die Kopplungen mit der Massenspektroskopie (TG-MS) und der Infrarotspektroskopie (TG-IR). Diese Analysemethoden ermöglichen es, die Natur der jeweiligen Komponenten und deren Massengehalt in der Probe zu bestimmen.

Die TG-DTA-Messungen dieser Arbeit wurden mit dem Gerät STA 409 PC/PG der Firma Netzsch durchgeführt. Die Probenmengen betrugen 40-60 mg. Als Probenhalter wurden offene Al_2O_3 -Tiegel verwendet. Die Messungen wurden unter dynamischer Sauerstoffatmosphäre durchgeführt. Die Durchflussrate des Gases betrug 50 mL min^{-1} bei einer Heizrate von 1 K min^{-1} .

3.1.2 Elektronenmikroskopische Methoden

Die Grundlage der elektronenmikroskopischen Verfahren bilden fein gebündelte Strahlen aus Elektronen. Im Gegensatz zur konventionellen Lichtmikroskopie wird ein bis zu fünftausendfaches höheres Auflösungsvermögen erreicht. Dieses resultiert aus der wesentlich kleineren Wellenlänge von Elektronen im Gegensatz zu der Wellenlänge des sichtbaren Lichts. Grundsätzlich wird zwischen der Transmissions- und der Rasterelektronenmikroskopie unterschieden. Die Transmissionselektronenmikroskopie entspricht hierbei im übertragenen Sinne der konventionellen Durchlichtmikroskopie. Sie ermöglicht die Auflösung von Strukturen bis in einen Bereich von etwa 0,1 nm. Das entsprechende Analogon der Auflichtmikroskopie hingegen bildet hier die Rasterelektronenmikroskopie. Es werden Auflösungen von 2-3 nm erreicht.

3.1.2.1 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Das Rasterelektronenmikroskop zeichnet sich durch seine große Tiefenschärfe aus. Diese ermöglicht die Darstellung von dreidimensional wirkenden Abbildungen. Die Oberfläche der Probe wird mit einem Elektronenstrahl Punkt

für Punkt abgerastert. Dieser Vorgang führt zu einer Reihe von komplexen Wechselwirkungen mit dem Probenmaterial. Die inelastisch gestreuten Primärelektronen und die erzeugten Sekundärelektronen werden detektiert und in Bildpunkte umgewandelt. Trifft der Elektronenstrahl auf Erhebungen der Probenoberfläche, so werden verhältnismäßig viele Sekundärelektronen erzeugt und es resultieren helle Bildpunkte. Werden dagegen nur wenige Sekundärelektronen erzeugt, so resultieren eher dunkle Bildpunkte. Das REM-Bild besteht somit aus einer Vielzahl von Punkten unterschiedlicher Intensitäten. Die in dieser Arbeit gezeigten REM-Bilder wurden mit dem Gerät FEI Quanta FEG 400 angefertigt. Die Proben wurden vorher mit einer Gold-Palladium-Legierung bedampft.

3.1.2.2 Energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX)

Trifft ein hochenergetischer Elektronenstrahl auf eine Probenoberfläche, so entsteht neben den freien Sekundärelektronen analog zur Wirkungsweise einer Röntgenröhre auch Röntgenstrahlung. Gemäß dem Moseley'schen Gesetz enthält diese Röntgenstrahlung die charakteristischen Emissionsspektren derjenigen Elemente, mit denen der Elektronenstrahl auf der Probenoberfläche in Wechselwirkung tritt. Werden demnach Elektronenmikroskope mit energiedispersiven Röntgendetektoren gekoppelt, so ermöglicht dies die lokale Analyse der Elementzusammensetzung der Probenoberfläche. Quantitative Analysen sind mit Genauigkeiten im Prozentbereich möglich. Die Methode wird als EDX-Verfahren (*energy dispersive x-ray spectroscopy*) bezeichnet.

Die EDX-Messungen wurden mit einem EDAX EDS-Analysensystem des Typs Genesis 4000 durchgeführt.

3.1.3 Beugungs- und Streumethoden

Ganz allgemein beruhen diese Verfahren auf der Beugung oder Streuung von Materie oder elektromagnetischen Wellen an Elementarteilchen, Atomen, Molekülen oder kondensierter Materie. Die auftretenden Interferenzphänomene bilden die theoretische Grundlage der verschiedenen Analyseverfahren.

3.1.3.1 Röntgendiffraktometrie (XRD)

Die theoretischen Grundlagen dieses Verfahrens liefert die genaue Analyse der Röntgenbeugung. Die Wellenlänge der Röntgenstrahlung liegt in der gleichen Größenordnung wie die Gitterkonstanten von Kristallen. Die Interferenzphänomene resultieren aus der Streuung der elektromagnetischen Wellen an den Elektronenhüllen von Atomen. Die Methode ermöglicht die Strukturbestimmung kondensierter Materie bis hinein in den atomaren Bereich. Beim Durchgang durch die Materie werden die Photonen durch elastische Stöße mit den Elektronen gestreut. Angeregt durch die elektromagnetische Welle beginnen die Elektronen zu schwingen und strahlen infolgedessen ihrerseits Kugelwellen ab. Analog zum Wellenbild der klassischen Physik führt die Überlagerung aller Kugelwellen zur Interferenz. Grundlegend für die Röntgenstrukturanalyse von Kristallen ist die Bragg'sche Gleichung (Gl. 3)

$$n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin \theta \quad (\text{Gl. 3})$$

mit der Wellenlänge λ der verwendeten Strahlung, der Beugungsordnung n , dem Netzebenenabstand d und dem Beugungswinkel θ . Wird ein Röntgenstrahl an einem Kristallpulver gebeugt, so addieren sich die Streuwellen einer großen Anzahl einzelner Kristalle. Statistisch gesehen befinden sich in der Probe genügend Kristalle, die so orientiert sind, dass die Reflexionsbedingung der Bragg'schen Gleichung für jede Netzebenenschar erfüllt ist. Das resultierende Beugungsbild ist für jede kristalline Probe charakteristisch und kann daher zur

Identifizierung einer unbekannten Probe mit bestehenden Datenbanken, wie zum Beispiel der ICDD-Datenbank, abgeglichen werden.

Die Proben dieser Arbeit wurden an einem Siemens D 500 Diffraktometer mit einer Bragg-Brentano-Optik und einem Szintillationsdetektor gemessen. Verwendet wurde Cu K α -Strahlung mit einer Wellenlänge von 1,5406 Å. Die Proben wurden mit Vaseline auf einem Glaträger fixiert.

3.1.3.2 Dynamische Lichtstreuung (DLS)

Bei der dynamischen Lichtstreuung handelt es sich um eine Methode, bei der die auftretenden Interferenzphänomene das Resultat der sogenannten Rayleigh-Streuung sind. Hier tritt eine elektromagnetische Welle mit Teilchen in Wechselwirkung, die um ein Vielfaches kleiner sind als die Wellenlänge der verwendeten Strahlung. Die Methode ermöglicht die Bestimmung der hydrodynamischen Radien von dispergierten Partikeln. Diese bewegen sich infolge zahlreicher Zusammenstöße mit den Molekülen des Dispersionsmittels gemäß der Brown'schen Molekularbewegung. Wird Laserlicht in eine Dispersion eingestrahlt, so werden die Photonen von den dispergierten Partikeln elastisch gestreut, und die Vielzahl der vorliegenden Streuzentren führen zu Interferenzmustern. Über die Zeit fluktuiert die Intensität der konstruktiven Interferenz infolge der Bewegung der Partikel in Abhängigkeit von deren Größe. Diese Fluktuationen werden gemessen und über die sogenannte Cumulantenmethode wird die Größenverteilung beziehungsweise der *z-Average* der dispergierten Partikel bestimmt.^[39] Die Verteilung der Partikelgrößen wird durch die Analyse einer Autokorrelationsfunktion auf der Basis der Stokes-Einstein-Beziehung erhalten. Hierdurch wird der PDI (Polydispersitätsindex) erhalten, welcher den Fehler des *z-Average* angibt.^[40]

Die quantitative Bestimmung der hydrodynamischen Radien gelingt über die Stokes-Einstein-Beziehung (Gl. 4).

$$r = \frac{R \cdot T}{D \cdot 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot N_A} \quad (\text{Gl. 4})$$

Diese Gleichung beschreibt den Teilchenradius r als Quotienten aus der universellen Gaskonstante R , dem Diffusionskoeffizienten D des Partikels, der Avogadro-Konstante N_A und der Viskosität η der kontinuierlichen Phase bei gegebener Temperatur T .

Die Analysen der Größenverteilungen der in der Arbeit dargestellten Partikel wurden mit einem Malvern Zetasizer NanoZS (633 nm Laser) über die Methode der Dynamischen Lichtstreuung durchgeführt.

3.1.4 Spektroskopische Methoden

Spektroskopische Methoden beschäftigen sich mit der Analyse von Atom- und Molekülstrukturen und geben detaillierte Einblicke in deren Energieniveaus. Alle spektroskopischen Methoden beruhen auf der Wechselwirkung von elektromagnetischer Strahlung mit Materie. Die Auswertung der Spektren gelingt über die quantenmechanische Betrachtung der untersuchten Systeme.

3.1.4.1 UV/Vis Spektroskopie

Die UV/Vis-Spektroskopie ist die Absorptionsspektroskopie mit Licht im ultravioletten und sichtbaren Spektralbereich, also mit Wellenlängen in der Größenordnung von 10-750 nm. Bei der Wechselwirkung von Atomen und Molekülen mit Licht dieses Frequenzbereiches ändert sich deren elektronischer Zustand. Bei der Absorption eines Photons wird ein Elektron aus einem Atom- bzw. Molekülorbital in ein anderes promoviert. Im UV/Vis-Spektrum erscheinen diese Elektronenübergänge als Banden. Moleküle mit bestimmten funktionellen

Gruppen besitzen charakteristischer Molekülorbitale. Elektronenübergänge zwischen solchen Orbitalen erscheinen in den Spektren verschiedener Verbindungen bei ähnlichen Frequenzen und können zum Nachweis von funktionellen Gruppen in unbekannten Verbindungen genutzt werden. UV/Vis-Spektren lassen sich sehr gut quantitativ auswerten. Hierzu wird die Extinktion einer spezifischen Bande der zu quantifizierenden Substanz über einen bestimmten Konzentrationsbereich gemessen und eine Kalibrationsgerade erstellt. Über das Lambert-Beersche Gesetz können dann unbekannte Konzentrationen quantifiziert werden.

Die in dieser Arbeit durchgeführten UV/Vis-Analysen wurden mit einem Varian Cary WinUV Spektrophotometer in Quarzküvetten mit 1 cm Schichtdicke aufgenommen.

3.1.4.2 Infrarotspektroskopie (IR)

Durch Absorption von Infrarotstrahlung werden Molekülschwingungen und Molekülrotationen angeregt. Grundsätzlich lassen sich Valenz- und Deformationsschwingungen unterscheiden. Dies bedeutet, dass sich entweder die Bindungslängen eines Moleküls oder dessen Bindungswinkel ändern. Die Quantenmechanik liefert die sogenannten Auswahlregeln dafür, ob eine Schwingung IR-aktiv ist. Allgemein gilt, dass sich das Dipolmoment eines Moleküls während einer Schwingung ändern muss, damit diese IR-aktiv ist. Die Lage der Absorptionsbanden in einem IR-Spektrum wird durch die Wellenzahl angegeben. Die Wellenzahl entspricht der reziproken Wellenlänge und wird in der Einheit cm^{-1} angegeben. Ein typisches IR-Spektrum umfasst einen Bereich von $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. Das IR-Spektrum lässt sich in zwei Bereiche unterteilen. Oberhalb von 1000 cm^{-1} befinden sich Absorptionsbanden, die einzelnen funktionellen Gruppen zugeordnet werden können. Der Bereich unterhalb von 1500 cm^{-1} wird als *fingerprint*-Region bezeichnet und beinhaltet Banden, die das Molekül als Ganzes charakterisieren.

Die IR-spektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem IR-Spektrometer Vertex 70 der Firma Bruker durchgeführt. Die untersuchten Substanzen wurden als KBr-Pressling vermessen. Darüber hinaus wurden Messungen an einem ATR-IR Spektrometer der Firma Varian durchgeführt. Es handelte sich hierbei um das Modell 3100 FT-IR der Excalibur Serie mit einem miRacle Probenhalter von PIKE.

3.1.4.3 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Bei der NMR-Spektroskopie werden Stoffe einem starken homogenen Magnetfeld ausgesetzt und mit elektromagnetischer Strahlung im Radiofrequenzbereich bestrahlt. Grundlegend für die NMR-Spektroskopie ist der Spin von Atomkernen. Der Spin ist ein quantenmechanischer Zustand von Teilchen und entspricht deren Eigendrehimpuls. Der Spin erzeugt in Atomkernen ein magnetisches Moment. Die quantenmechanische Betrachtung des Spins zeigt, dass das magnetische Moment der Kerne verschiedene Orientierungen bezüglich einer willkürlich gewählten Achse annehmen kann. In einem Magnetfeld besitzen diese Orientierungen nun unterschiedliche Energien, welche auch durch die so genannte Larmorfrequenz beschrieben werden. Wird die Probe nun mit elektromagnetischer Strahlung einer bestimmten Frequenz bestrahlt, so tritt zwischen dem Abstand der Energieniveaus und der einfallenden Strahlung Resonanz ein, wenn die eingestrahlte Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist. Es resultiert eine starke Absorption der entsprechenden elektromagnetischen Strahlung, durch die die Kerne nun in den energetisch höheren Zustand wechseln. Die energetische Aufspaltung der Energieniveaus und damit die Absorptionsfrequenz hängen von der stofflichen Umgebung des Kerns ab. Die chemische Verschiebung beruht auf der Veränderung des äußeren Magnetfelds durch ein induziertes Feld der Elektronen in der Nähe des Kerns. Die Elektronendichte am Kern ist von der chemischen Struktur des Moleküls abhängig, so dass aus der Größe der chemischen Verschiebung eines Kerns

Aussagen zur Struktur der Verbindung gemacht werden können. Die chemische Verschiebung bezieht sich auf die relative Lage zu einer Referenzsubstanz und wird in ppm der Resonanzfrequenz angegeben. Die Spin-Spin-Kopplung führt zu der häufig beobachteten Feinstruktur der NMR-Signale. Diese Kopplung resultiert aus der Wechselwirkung des Kerns mit Nachbarkernen, die ebenfalls ein magnetisches Moment besitzen. Die Analyse dieser Feinstruktur dient der Aufklärung der chemischen Struktur von Verbindungen.

Die ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem NMR-Gerät DPX 300 der Firma Bruker (300 MHz) durchgeführt. Die Proben wurden in CDCl_3 gemessen.

3.1.5 Mechanische Untersuchungsmethoden

Die mechanischen Eigenschaften fester Werkstoffe dienen der Charakterisierung des Verhaltens dieser Stoffe unter Krafteinwirkung. Sollen bestimmte Werkstoffe besondere strukturelle Aufgaben innerhalb eines Bauteils erfüllen, so ist die Kenntnis dieser Größen für die Konstruktion und die Auslegung des Bauteils von grundlegender Bedeutung. Die mechanischen Kenngrößen fester Stoffe definieren sich zum einen durch physikalische Materialkonstanten und zum anderen durch werkstoffspezifische Kennwerte. Letztere beruhen eher selten auf direkt ableitbaren physikalischen Grundlagen. Mechanische Kenngrößen wie Härte, Bruchfestigkeit oder Elastizität sind daher üblicherweise durch Prüfvorschriften definiert und müssen gemäß diesen Vorschriften ermittelt und optimiert werden. Durch ihre Standardisierung liefern diese Testverfahren sodann vergleichbare Werte für bestimmte Materialklassen und Fragestellungen.

3.1.5.1 Dreipunktbiegung

Biegeversuche wie die Dreipunkt- oder die Vierpunktbiegung gehören zu den klassischen Prüfverfahren der Werkstofftechnik zur Ermittlung mechanischer Kenngrößen von festen Materialien. Bei der Dreipunktbiegung wird ein

geometrisch genormter Probenkörper, der sogenannte Biegebruchstab, auf Auflagerrollen gelegt und durch eine zentral aufgebrachte Kraft kontinuierlich bis zum Bruch belastet. Die messbaren Größen dieser Verfahren sind die wirkende Kraft und die Längenänderung des Probenkörpers, welche dann in einem Kraft-Verlängerungs-Diagramm gegeneinander aufgetragen werden. Üblich ist allerdings die Darstellung der Messkurven in Spannungs-Dehnungs-Diagrammen. Diese sind infolge der Verwendung von reduzierten Einheiten vollständig unabhängig von der Probegeometrie und erlauben somit die Bestimmung mechanischer Kenngrößen, die lediglich von der Art und Struktur des verwendeten Materials abhängen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden detaillierte Begriffserklärungen und die zugehörigen Definitionen erst im kapitelspezifischen Zusammenhang gegeben (siehe Kapitel 4.5).

Die Biegeversuche dieser Arbeit wurden mit einer Universal-Prüfmaschine der Firma Zwick (Modell 1488) durchgeführt. Die Dreipunktbiegung wurde in Anlehnung an die ISO-Norm 178 zur Prüfung steifer und halbsteifer Kunststoffe durchgeführt.

3.1.6 Tomographische Verfahren

Unter den tomographischen Verfahren werden all jene bildgebenden Verfahren zusammengefasst, bei denen durch die computergestützte Rekonstruktion von einzelnen Schichtaufnahmen ein dreidimensionales Bild erhalten wird. Von besonderer Bedeutung sind diese Verfahren für die medizinische Diagnostik; sie werden aber auch im zunehmenden Maße in den Materialwissenschaften eingesetzt. Weitere Einsatzgebiete finden sich in den Geowissenschaften, der Physik und der Paläontologie. Zu den bekanntesten Vertretern dieser Klasse gehören die Computertomographie (CT) und die Kernspin- beziehungsweise Magnetresonanztomographie (MRT), welche auf dem NMR-Effekt beruht.

3.1.6.1 Computertomographie (CT)

Grundlegend für das schnittbildgebende Verfahren der Computertomographie ist die Röntgentechnik. Die dreidimensionalen Bilder des Verfahrens sind das Resultat der rechnergestützten Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen eines Objekts, die aus verschiedenen Richtungen aufgenommen werden. Aus den dreidimensionalen Datensätzen können jederzeit wieder die eindimensionalen Schnittbilder extrahiert werden. Diese liefern im Gegensatz zu traditionellen Röntgenaufnahmen eine überlagerungsfreie Darstellung der Objektschichten. Die Vorteile der Computertomographie liegen darin, dass das Objekt zerstörungsfrei untersucht werden kann und für die Messung nicht weiter präpariert werden muss. Die Entstehung von Präparationsartefakten kann von daher weitgehend ausgeschlossen werden.

3.2 Verarbeitungsverfahren

Ein Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung von bioresorbierbaren Knochenersatzmaterialien und deren Charakterisierung hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften. Sowohl die Fertigung komplexer Implantate als auch die Fertigung von Probenkörpern für mechanische Prüfverfahren erfordern demnach grundlegende Kenntnisse über Verarbeitungsverfahren aus verschiedenen Bereichen der Materialwissenschaften.

3.2.1 Pressen

Pressverfahren gehören unabhängig von den zu verarbeitenden Werkstoffen zu den am weitesten verbreiteten Verarbeitungsverfahren in der Werkstofftechnik. Eine der gebräuchlichsten Varianten ist hierbei das uniaxiale Pressen. Auch wenn dieses Verfahren insbesondere für die Fertigung komplexer Strukturen gewisse Unzulänglichkeiten aufweist, so hat es sich nicht zuletzt wegen der apparativ einfachen Handhabung in großem Maße etabliert. Grundsätzlich wird bei der Prozessgestaltung zwischen Pressen mit und ohne Gratbildung

unterschieden. Für beide Verfahren gilt, dass die verwendeten Presswerkzeuge die Form des resultierenden Werkstücks festlegen. Sie werden daher auch als formspeichernde Werkzeuge bezeichnet. Im Wesentlichen bestehen diese aus dem Obergesenk beziehungsweise dem Stempel und dem Untergesenk beziehungsweise der Matrize. Stempel und Matrize werden so angeordnet, dass sie bei Beendigung des eigentlichen Pressvorgangs das Werkstück vollständig umschließen. Das Pressen mit Grat erlaubt das Abfließen von überflüssigem Werkstoff durch den sogenannten Gratspalt. Für die praktische Anwendung bedeutet dies, dass die Höhe des Werkstücks letztlich nur von der Anordnung der Presswerkzeuge zueinander bestimmt wird. Beim Pressen ohne Grat hingegen kann kein Werkstoff aus der Anordnung der Presswerkzeuge entweichen. Dies bedeutet, dass die Höhe des Formkörpers über die Masse des eingesetzten Werkstoffs und die Pressbedingungen eingestellt werden muss. Der Vorteil dieses Verfahren ergibt sich hier aus dem geringeren Materialverbrauch. Von großer Bedeutung für die Keramik- und Kunststoffverarbeitung sind vor allem aber solche Verfahren, in denen der Werkstoff während des Pressvorgangs erhitzt werden kann. Dieses als Warm- oder auch Heisspressen bezeichnete Verfahren führt in der Regel zu kompakten Werkstücken mit geringen Restporositäten.

In dieser Arbeit wurden eine hydraulische Presse mit Heizplatten der Paul-Otto Weber GmbH vom Typ PW 10 mit max. 130 kN und max. 300 °C sowie dicht schließende Presswerkzeuge verwendet.

3.2.2 Porogenverfahren

Ein häufig genutztes Verfahren zur Herstellung poröser Systeme ist das Porogenverfahren. Auch wenn dieses Verfahren sehr viele Varianten besitzt, so bleibt das Prinzip stets das Gleiche. Dem Material, welches das poröse System bilden soll, wird vor der Verarbeitung ein porenbildendes Agens, das sogenannte Porogen hinzugefügt. Hierbei handelt es sich im Allgemeinen um einen

Feststoff, der anschließend wieder aus den gebildeten Strukturen entfernt wird. Für die selektive Entfernung des Porogens stehen prinzipiell zwei Verfahren zur Verfügung. Entweder wird das Porogen durch einfaches Auswaschen mit geeigneten Lösungsmitteln selektiv aus der Matrix extrahiert oder es wird innerhalb eines thermisch stabilen Matrixmaterials pyrolysiert. Die Porengeometrie wird hierbei durch die Geometrie des Porogens bestimmt. Ferner bestimmt der zugesetzte Volumenanteil des Porogens den Porositätsgrad. Zur Herstellung poröser Keramiken dienen häufig thermisch zersetzbare Additive, welche nach der Formgebung des Materials ausgebrannt werden. Für den Aufbau poröser Matrices organischer Natur bietet sich dieses Verfahren allerdings nicht an. Die thermische Entfernung des Porogens würde hier die chemischen, physikalischen oder mechanischen Eigenschaften des Matrixmaterials in unerwünschtem Maße verändern oder das Material zerstören. Porogen und Matrixmaterial werden dann so gewählt, dass sich das Porogen durch adäquate Lösemittel selektiv aus der Matrix herauslösen lässt. Die Bedingung für die quantitative Entfernung des Porogens ist eine gegebene Interkonnektivität der Porogenpartikel. Eine solche Interkonnektivität lässt sich nur durch einen hohen Volumenanteil des Porenbildners erreichen, was direkt einen hohen Porositätsgrad des Systems impliziert.

3.2.3 Begasungsverfahren

Im Bereich der Polymerchemie gehören die Schäumungsverfahren zu den wichtigsten Methoden für die Darstellung poröser Strukturen, den Schaumstoffen. Die Gase werden entweder durch Beimischung reaktiver Substanzen direkt im Werkstoff erzeugt oder während der Werkstoffverarbeitung von außen zugesetzt. Da in diesen Fällen für gewöhnlich chemisch inerte Gase gebildet oder zugesetzt werden, entfällt der im Gegensatz zum Porogenverfahren notwendige Schritt der Porogenentfernung. In den Biomaterialwissenschaften hat sich eine interessante Variante dieser Verfahren

etabliert. Martini *et al.* hatten 1984 ein Patent angemeldet, welches die Darstellung von mikrozellulären Polymerschäumen beschreibt.^[41] Es beschreibt die Sättigung von Polymeren mit Gasen unter hohem Druck bei niedrigen Temperaturen. Durch Dekompression der Gase und Erwärmung der Polymere bilden sich dann Bläschen in den an Gas übersättigten Polymeren und es resultieren die beschriebenen Schäume. Kumar *et al.* weiteten das beschriebene Verfahren zunächst auf unterschiedliche Polymere wie Polycarbonat, Polyvinylchlorid, Polystyrol und verschiedene Gase wie Kohlenstoffdioxid und Stickstoff aus.^[42,43] Tschakaloff und Mooney transferierten dann in etwa zeitgleich dieses Verfahren auf bioresorbierbare Polyester wie Polylactid und Polylactid-*co*-glycolid.^[44,45] In beiden Fällen hat sich überkritisches Kohlenstoffdioxid als geeignetes Gas für diese Prozessgestaltung erwiesen. Erklären lässt sich dies durch die hohe Löslichkeit des Gases in den genannten Polymeren. Für die Biomaterialforschung eröffnete sich hiermit ein bedeutender Weg zur Synthese von bioresorbierbaren Polymerschäumen unter vergleichsweise milden Bedingungen. Im Gegensatz zu den von Kumar *et al.* beschriebenen Verfahren gelingt das Aufschäumen der amorphen Polyester bereits bei niedrigen Temperaturen. Das nutzbare Temperaturfenster wird durch die Glasübergangstemperaturen der verwendeten Polymere und der kritischen Temperatur des Kohlenstoffdioxids ($T_c = 31^\circ\text{C}$) festgelegt und ermöglicht die Prozessführung in physiologischen Temperaturbereichen. Dieser Umstand und die Tatsache, dass keine Lösemittel zum Einsatz kommen, ermöglichen die Zugabe von temperaturempfindlichen medizinischen Wirkstoffen oder Proteinen zu Beginn der Prozesskette.^[45] Der einzige Nachteil dieses Verfahrens aus biomaterialwissenschaftlicher Sicht ist, dass es sich bei den generierten porösen Systemen um Schäume im klassischen Sinne, also um Systeme mit einer geschlossenen Porosität handelt.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Poröses Polyglycolid und Alkalimetallhalogenide aus der Polykondensation von Metallhalogenocarboxylaten

Metallhalogenocarboxylate sind die Produkte der Neutralisationsreaktionen von halogenierten Carbonsäuren durch die entsprechenden basischen Metallsalze. Seit Mitte des 18. Jahrhunderts wissen wir von einigen Vertretern dieser Stoffklasse, dass sie in einer thermisch initiierten Festkörperreaktion zu den entsprechenden Polyestern der freien Säuren reagieren.^[46] Die Esterbindung wird hierbei durch den nucleophilen Angriff eines Sauerstoffanions der Carboxylatfunktion an das halogensubstituierte Kohlenstoffatom eines benachbarten Moleküls im Kristall geknüpft. Mit jeder sich ausbildenden Esterbindung wird demnach ein Äquivalent des Metallhalogenids eliminiert, und es bilden sich im Verlaufe der Reaktion submikrometergroße Metallhalogenidkristalle. Diese bilden dann ein interkonnektierendes Porensystem, welches die quantitative Entfernung des Metallhalogenids aus der umgebenden Polymermatrix durch einfaches Herauslösen mit Wasser ermöglicht. Das bisherige Forschungsinteresse an dieser Reaktion basiert auf ihrem Potential zur Synthese poröser und biodegradierbarer Polymere.^[27,47]

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich hingegen vorrangig mit dem Versuch, die eliminierten Kristalle zu isolieren und als Opfertemplate zum Aufbau poröser Materialien zu verwenden. Des Weiteren werden Versuche beschrieben, in denen das poröse Polymer als strukturdirigierendes System zur Darstellung von dreidimensionalen Netzwerken aus submikrometergroßen Silberpartikeln genutzt wird.

4.1.1 Poröses Polyglycolid

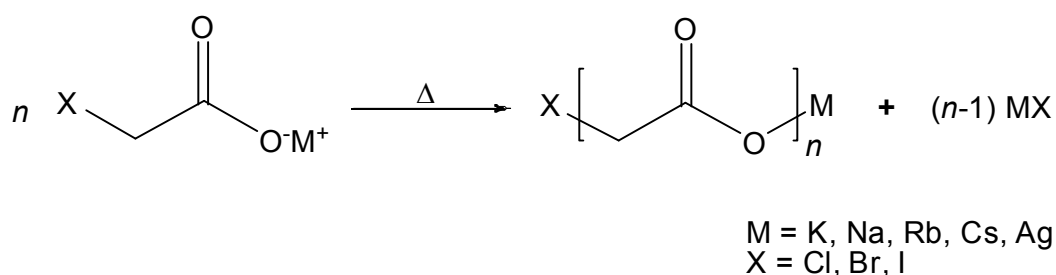
Die thermisch initiierte Festkörperpolymerisation der Metallhalogenacetate gehört zur Klasse der organischen Festkörperreaktionen. Der Reaktivität organischer Festkörper wird erst seit Mitte der sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts ein ernst zu nehmendes Interesse entgegengebracht.^[48-52] Dieses gründet nicht nur in der Erforschung der mechanistischen Abläufe organischer Festkörperreaktionen auf der molekularen und atomaren Ebene, sondern auch in dem zu erwartenden synthetischen Nutzen dieser Reaktionen. Da die Reaktivität eines organischen Festkörpers von völlig anderen Faktoren abhängt als in Lösung, eröffnen sich hier neue Möglichkeiten für die organische Synthesechemie.^[53,54]

So ist zum Beispiel die eigentliche Reaktivität eines Moleküls im Festkörper von geringerer Bedeutung als die Natur der räumlichen Anordnung der benachbarten Moleküle zu den Reaktanden. In Lösung ergibt sich die Reaktivität einer Verbindung hauptsächlich aus ihrer elektronischen Struktur. Im Festkörper hingegen halten sich die Auswirkungen der elektronischen Struktur und der räumlichen Packung auf die Reaktivität in etwa die Waage. So lässt sich zeigen, dass eine Verbindung in verschiedenen polymorphen Phasen unterschiedliche Reaktivitäten für die jeweiligen Phasen aufweist. Andererseits zeigen verschiedene Verbindungen in isomorphen Phasen häufig vergleichbare Reaktivitäten. Hieraus ergibt sich schließlich das sogenannte topochemische Prinzip.^[51] Dieses besagt, dass Festkörperreaktionen im Allgemeinen dazu neigen, unter minimaler atomarer oder molekularer Bewegung abzulaufen.

Das topochemische Prinzip liefert eine gute Beschreibung für die Kontrolle von Festkörperreaktionen durch die Kristallstruktur. Eine Reaktion wird als topochemisch bezeichnet, wenn die Struktur des Produkts durch die Kristallstruktur des Edukts erklärt werden kann. Häufig unterliegt ein Molekül während einer thermochemischen Reaktion einer Umwandlung in die Produkte,

ohne dass hierbei das Kristallgitter aufgebrochen wird. Ist in einem solchen Fall ein Zusammenhang zwischen der kristallographischen Orientierung der Edukte und der Produkte gegeben, so wird die Reaktion topotaktisch genannt.

Bis auf wenige Ausnahmen zeigen die Alkalimetallhalogenacetate im festen Zustand eine thermisch initiierte Polykondensationsreaktion. Diese Reaktion ist allerdings nicht auf die Alkalimetallhalogenacetate beschränkt, sondern wird auch für Silber- und Ammoniumhalogenacetate beobachtet.^[55-64] Die Reaktion verläuft quantitativ ohne erkennbare Nebenreaktionen und führt unter Eliminierung des entsprechenden Metallhalogenids zur Bildung des Polyglycolids, dem Polyester der Glycolsäure. Das Analogon zu dieser Reaktion in Lösung ist nicht bekannt.



Erstmals beschrieben wurde diese Reaktion 1857 von R. Hoffmann. Er erhitzte Kaliumchloracetat auf 110 °C und beobachtete die Bildung von Kaliumchlorid neben einer weiteren, ihm unbekannten, unlöslichen Substanz.^[46] Den polymeren Charakter der unlöslichen Komponente erkannte Hoffmann zu diesem Zeitpunkt noch nicht. Erst die systematischen Untersuchungen von Bischoff und Walden in den 1890er Jahren führten dazu, dass der polymere Charakter des organischen Reaktionsprodukts postuliert werden konnte.^[65] In den darauf folgenden 100 Jahren wurde dieser Reaktion hingegen nur noch wenig Aufmerksamkeit entgegengebracht. So sind bis 1996 nur wenige Arbeiten zu diesem Thema erschienen.^[25] Erst als erkannt wurde, dass es sich bei dieser Reaktion um eine effiziente Methode handelt, poröses Polyglycolid herzustellen, wurde diesem Reaktionstyp ein erneut aufkeimendes Forschungsinteresse

entgegengebracht.^[12,16-21] Die Eliminierung des Metallhalogenids führt zur Bildung von Mikrokristallen des Salzes, die in der Polymermatrix eingebettet vorliegen. Durch einfaches Auswaschen des Salzes lässt sich sodann ein hochporöses Polymer mit interkonnektierenden Poren darstellen. Gerade dieses Porensystem macht die festkörperchemisch dargestellten Polymere interessant für mögliche klinische Anwendungen. Nur eine von vielen denkbaren Applikationen ist hier die Verwendung solch poröser Polymere als Trägermaterial für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung.^[66] Ein weiterer interessanter Aspekt ist die gute Umweltverträglichkeit dieser Methode. Die Synthese verläuft über einen Mechanismus, der vollständig ohne Katalysatoren und Lösungsmittel auskommt.

Bei der thermisch initiierten Polymerisation von Metallhalogenacetaten handelt es sich um eine topochemische, aber nicht topotaktisch verlaufende Festkörperreaktion.^[63,67,68] So haben Epple *et al.* zum Beispiel gezeigt, dass Einkristalle von Natrium- oder Silberchloracetat polykristallines Polyglycolid ergeben und die sich bildenden Metallhalogenidkristalle vollkommen ungeordnet in der Polymermatrix eingebettet vorliegen.^[63] Demnach besteht kein Zusammenhang zwischen der kristallographischen Orientierung des Edukts und der des Produkts. Der Definition nach ist aber genau dies das entscheidende Kriterium für eine topotaktische Reaktion. Die Größe der resultierenden Salzkristalle hängt von den jeweils gewählten Metallhalogenacetaten beziehungsweise deren Kristallstruktur ab. Darüber hinaus gibt es weitere Faktoren, die das Kristallwachstum beeinflussen. So führen längere Polymerisationszeiten bei verhältnismäßig niedriger Temperatur in der Regel zu kleineren Kristallen^[26] Hierbei handelt es sich um eine Beobachtung, wie sie im Rahmen dieser Arbeit auch erstmals für die Reaktionen der homologen Propionate gemacht werden konnte (Kapitel 4.1.2.2).

4.1.1.1 Reduktion von Silber(I)-Ionen in einer porösen Polyglycolidmatrix

In diesem Kapitel wird beschrieben, wie poröse Materialien zur templatgesteuerten Synthese von Nano- oder Mikrostrukturen genutzt werden können. Im Grunde fungieren innerhalb solcher Synthesen die Poren des jeweiligen Systems als Negativ für die zu erzeugenden Strukturen. So ist zum Beispiel die Synthese von Nanoröhren und Nanodrähten in den Poren von Membranen heute ein gängiges Verfahren zur Nanostrukturierung verschiedenster Werkstoffe.^[69] Anfang der 1990er Jahre leisteten Martin *et al.* die Pionierarbeit auf diesem Gebiet.^[70] Vermutlich in Anlehnung an die seit den 1960er Jahren bekannten Templatsynthesen der organischen Chemie^[71] führten auch Martin *et al.* diesen Begriff für ihr methodisches Vorgehen ein. Die Durchmesser der Nanodrähte oder -röhren werden durch die Porengröße der Membranen definiert. Da es sich für gewöhnlich um meso- oder makroporöse Membranen handelt, liegen auch die Durchmesser der Nanostrukturen in diesen Größenbereichen. Betrachten wir hingegen die porösen Zeolithe, so eröffnen sich hier weitere interessante poröse Systeme für die templatgesteuerte Synthese von nanostrukturierten Materialien. So ist beispielsweise die Synthese von Metallclustern in den Mikro- und Mesoporen einiger Zeolithe von besonderer Bedeutung für die Entwicklung neuartiger Katalysatorsysteme.^[72-74]

Im Bereich der Biomineralisation sind wiederum andere Dimensionen von Interesse. Auf der einen Seite werden die Keimbildung und das Wachstum der Biomineralien im Sinne organischer Templatsynthesen auf molekularer Ebene von einer Vielzahl bioaktiver Moleküle beeinflusst.^[75,76] Auf der anderen Seite kristallisieren diese Mineralien wiederum oft in makroporösen Strukturen mit Porengrößen von einigen hundert Mikrometern. Denken wir hier an die Kristallisationsmechanismen der anorganischen Bestandteile des humanen Knochens. Inspiriert durch die Arbeiten von Kniep *et al.* zur biomimetischen Kristallisation von Fluorapatit in Gelatinematrices^[77] beschrieben Epple *et al.* 1998 die Kristallisation verschiedener Apatite in einer porösen

Polyglycolidmatrix.^[78] Diese Arbeiten waren das Resultat des wachsenden Interesses an den Mechanismen der Biomineralisation und dem historischen Bezug zu dem porösen Polyester. Innerhalb dieser Arbeit wurde nun ein vollkommen anderes Konzept verfolgt.

Das Ziel bestand hier darin, den strukturdirigierenden Effekt der Polyglycolidmatrix zur Darstellung makroporöser Metalle zu nutzen. Explizit bedeutet dies, dass Metallionen in die poröse Struktur eingebracht und innerhalb der Poren reduziert werden. Wird am Ende des Verfahrens die Polyglycolidmatrix entfernt, so resultiert eine makroporöse metallische Struktur aus submikrometergroßen Metallpartikeln. Infolge des biomaterialwissenschaftlichen Hintergrunds der Arbeitsgruppe haben wir als Modellsystem für diese Untersuchungen die Reduktion von Silberionen zum metallischen Silber gewählt. Die antibakteriellen Eigenschaften des Silbers sind hinlänglich bekannt und stehen seit Jahren im Fokus der Forschung.^[79-81] Grundlegend für diese Untersuchungen ist das poröse Polyglycolid. Die Synthese ist vielfach publiziert^[57] und wird von daher hier nicht weiter diskutiert. In Abbildung 4.1 sind rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM-Aufnahmen) des porösen Polyglycolids dargestellt.

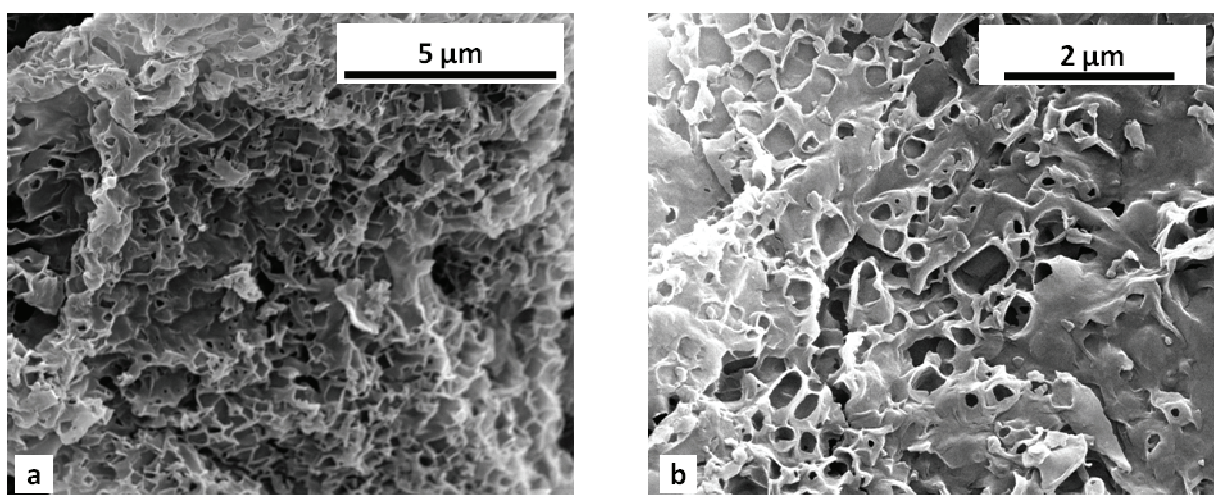


Abbildung 4.1: REM-Aufnahmen von porösem Polyglycolid aus der Festkörperpolymerisation des Natriumchloracetats nach dem Herauslösen des Natriumchlorids.

Es handelt sich hierbei um REM-Aufnahmen des Polyglycolids, welches aus der Festkörperpolymerisation des Natriumchloracetats erhalten wird. Die hierbei gebildeten Natriumchloridkristalle werden im Anschluss an die Synthese aus dem Material herausgewaschen, und es resultiert die gezeigte poröse Struktur (Abbildung 4.1). Die vollständige Entfernung des Salzes aus der Matrix wird am besten durch Röntgenbeugung nachgewiesen. In Abbildung 4.1b sind die submikrometergroßen Poren, die durch das Herauswaschen der kubischen Natriumchloridkristalle gebildet werden, deutlich zu erkennen.

Als erstes stellt sich die Frage nach einer geeigneten Methode zur Infiltration einer Silbersalzlösung in die Poren der Matrix. Folgende Überlegungen führen letztlich zu einer effektiven Lösung des Problems. Mit einem Kontaktwinkel von etwa 70° ist Polyglycolid ein relativ hydrophiles Polymer.^[82] Die Diffusion von wässrigen Medien in die Poren der Matrix ist also ein verhältnismäßig schnell ablaufender Prozess. Versuchen wir nun, diese Poren durch einfaches Rühren des Pulvers in einer wässrigen Silbersalzlösung mit der Lösung zu beladen, so lässt sich zeigen, dass das poröse Polyglycolid eine gewisse Zeit auf der Wasseroberfläche schwimmt. Kristallines Polyglycolid hat in etwa eine Dichte von $1,7 \text{ g cm}^{-3}$.^[83] Sinkt das Polymer dann wiederum nach einiger Zeit zu Boden, so sollte sich zumindest ein Teil der Poren mit dem umgebenden Medium gefüllt haben. Für die Beladung der Poren mit einer ammoniakalischen Silbernitratlösung wurde daher die folgende Methode gewählt.

Das Polyglycolid wird in Pulverform in einer Diamminsilberhydroxidlösung suspendiert. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass die Konzentration beziehungsweise der pH-Wert der ammoniakalischen Lösung nicht zu hoch gewählt wird. Polyglycolid ist ein Polyester, der sich infolge der basisch katalysierten Esterhydrolyse merklich zersetzt. Konzentrationen bis zu $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ Silbernitrat haben sich als geeignet erwiesen (pH-Wert von $\sim 10,5$). Das Pulver wird so lange in der Lösung belassen, bis es sich auch nach erneutem Aufschlännen sofort wieder auf den Boden des Inkubationsgefäßes absetzt.

Zur Entfernung von überschüssigen Silberionen, die auf der Oberfläche des Polymers anhaften, wird dieses abfiltriert und der Rückstand mit entionisiertem Wasser gewaschen. Das so aufgearbeitete Polymer wird dann gemäß der ursprünglichen Syntheseplanung weiterverarbeitet. Die Reduktion der inkorporierten Silberionen gelingt durch die Inkubation des beladenen Polymers in einer gesättigten Glucoselösung. Um die Strukturen der resultierenden Silberpartikel analysieren zu können, wird im letzten Schritt die Polymermatrix entfernt. Da Polyglycolid in nahezu allen gängigen Lösemitteln unlöslich ist, bietet sich hierfür entweder die Pyrolyse des Polymers oder die Hydrolyse im basischen Medium an. In Abbildung 4.2 ist das Ergebnis der Pyrolyse des Polymers in Form von REM-Aufnahmen des resultierenden Rückstands wiedergegeben.

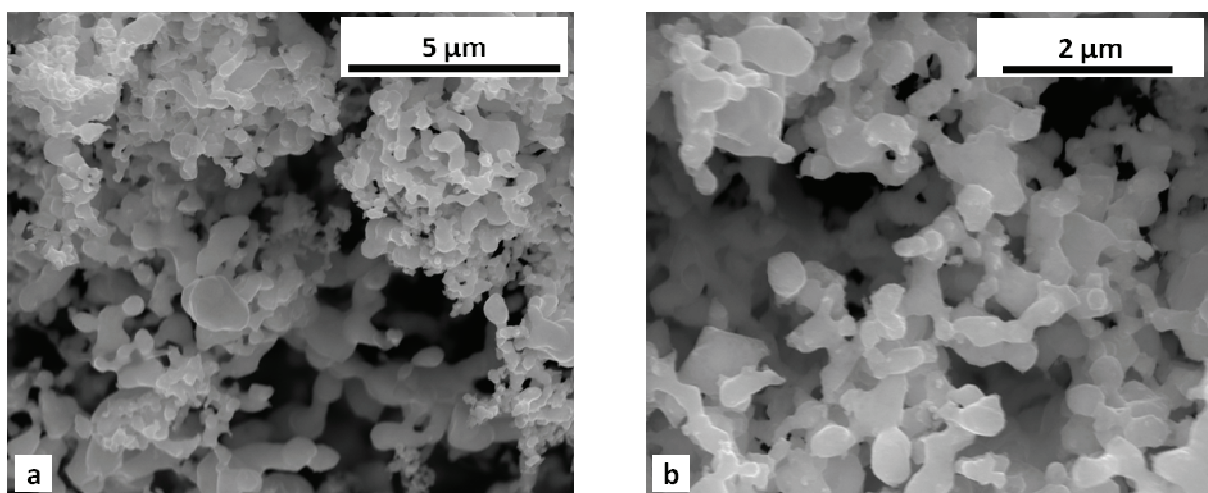


Abbildung 4.2: REM-Aufnahmen des Rückstands, der durch Reduktion von Silberionen in einer porösen Polyglycolidmatrix mit Glucose und anschließender Pyrolyse des Polymers erhalten wird.

In den gezeigten REM-Aufnahmen sind dreidimensional vernetzte Partikel zu erkennen. Die Partikeldurchmesser sind im Schnitt kleiner als 300 nm. Die Partikel sind also kleiner als die durchschnittliche Porengröße des porösen Polyglycolids (Abbildung 4.1). Im Gegensatz zu den kubischen Poren des Polymers sind die gezeigten Partikel außerdem eher unförmig als kubisch.

Als erstes stellt sich die Frage, ob es sich bei den diskutierten Partikeln auch wirklich um Silberpartikel handelt. Hierfür werden die in Abbildung 4.2 gezeigten Partikel zunächst über die energiedispersive Röntgenspektroskopie charakterisiert. Das zugehörige EDX-Spektrum ist in Abbildung 4.3 dargestellt.

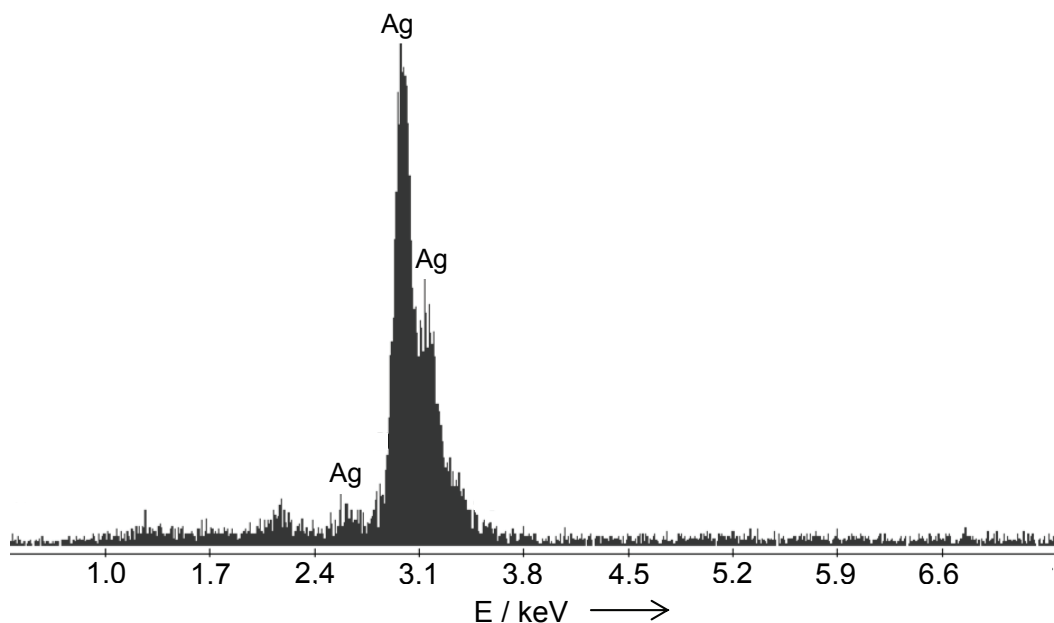


Abbildung 4.3: EDX-Spektrum des Rückstands, der durch Reduktion von Silberionen in einer porösen Polyglycolidmatrix mit Glucose und anschließender Pyrolyse des Polymers erhalten wird.

Im EDX-Spektrum der untersuchten Probe lassen sich neben Silber keine weiteren Elemente nachweisen. Für eine quantitative Analyse der Zusammensetzung der untersuchten Probe lässt sich die EDX-Spektroskopie allerdings nur bedingt einsetzen. Bereits eine inhomogene Verteilung der Probe auf dem Probenträger kann dazu führen, dass weitere in der Probe vorhandene Elemente über diese Methode gar nicht erst erfasst werden. Ferner ist die EDX-Analyse kein Beweis dafür, dass es sich bei den untersuchten Partikeln um elementares Silber handelt. Um den Rückstand bezüglich dieser Fragestellung weiter zu charakterisieren, wird die Probe über die Röntgenbeugung analysiert (Abbildung 4.4).

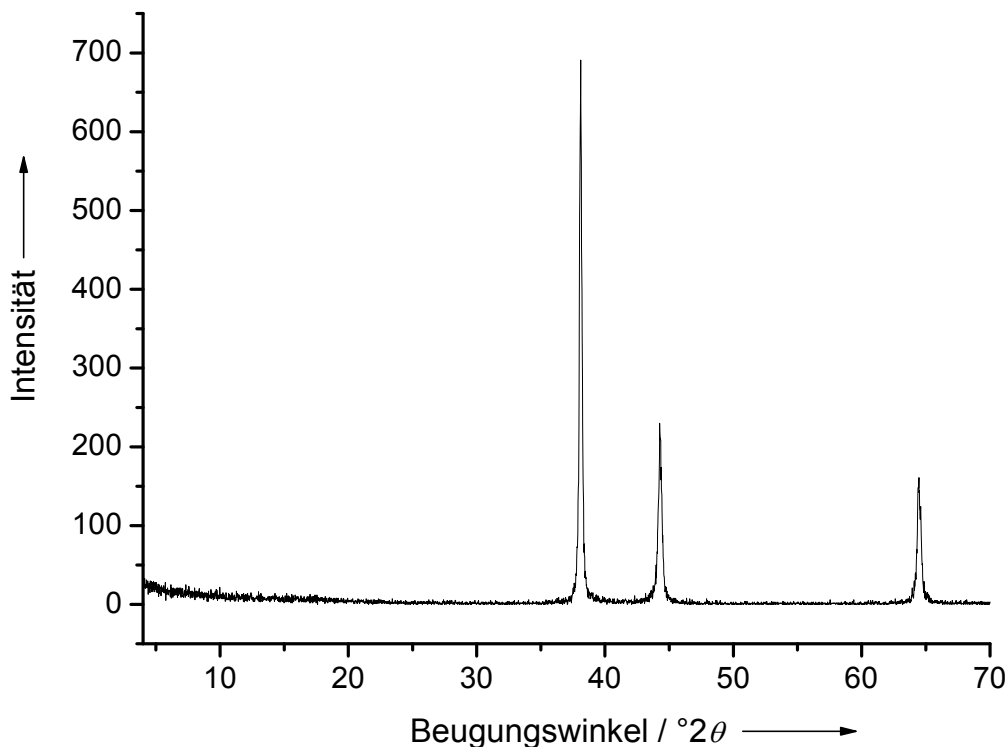


Abbildung 4.4: Röntgenpulverdiffraktogramm des Rückstands, der durch Reduktion von Silberionen in einer porösen Polyglycolidmatrix mit Glucose und anschließender Pyrolyse des Polymers erhalten wird.

Wie dem gezeigten Diffraktogramm zu entnehmen ist, lassen sich in der Probe neben Silber keine weiteren kristallinen Phasen nachweisen. Es sind ausschließlich die Beugungsreflexe des Silbers zu erkennen (ICDD-Datenbank, Referenzdatei 04-0783). Darüber hinaus wurde der Silbergehalt der Probe über die Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) bestimmt. Der Silbergehalt in der Probe beträgt 99,98 %.

Abschließend stellt sich die Frage, aus welchen Gründen die Replikation der kubischen Poren durch das metallische System ausbleibt. Hierzu lässt sich sagen, dass die Konzentration an Silberionen in den Poren nicht ausreichen kann, um diese vollständig mit elementarem Silber auszufüllen. Die Löslichkeit von Silbernitrat in Wasser beträgt bei 20 °C etwa $2,15 \text{ g mL}^{-1}$. Der Silbergehalt im Silbernitrat beträgt 63,5 %. Bezogen auf die gesättigte Lösung entspricht dies einer Masse von 1,37 g Silber je Milliliter Lösung. Berechnen wir über die Dichte des Silbers ($10,49 \text{ g cm}^{-3}$) den Volumenanteil des Silbers in der Lösung,

so beträgt dieser schließlich 13 %. Selbst wenn also innerhalb einer Pore der gesamte Silbergehalt einer gesättigten Silbernitratlösung reduziert werden sollte, so würde das resultierende Partikel nur etwa 13 % des Porenvolumens ausfüllen. Dies entspräche bei einer Pore mit einer Kantenlänge von 400 nm einem Kubus mit einer Kantenlänge von etwa 200 nm oder einem sphärischen Partikel mit einem Durchmesser von 250 nm.

Für die gewählte Syntheseroute gilt demnach, dass ein inverses Replikat der Porenstruktur nur dann vorliegen würde, wenn die Reduktion der Silberionen bevorzugt an der Porenoberfläche stattfände. Dies ist aber offensichtlich nicht der Fall. Die dreidimensionale Struktur der vernetzten Partikel lässt aber vermuten, dass zumindest das Partikelwachstum entlang der interkonnektierenden Poren der Matrix stattfindet.

Darüber hinaus können die miteinander verwachsenen Partikel auch als Produkt eines Sinterprozesses infolge der Pyrolyse diskutiert werden. Um ein Zusammensintern der Partikel zu vermeiden, wird die Pyrolyse des Polymers allerdings etwa 200 K unterhalb der Sintertemperatur von Silber (etwa 820 K) durchgeführt.

Gemäß den gemachten Ausführungen stellt sich nun also die Frage, wie wir die Silberionenkonzentration in den Poren maximieren können. Die Antwort auf diese Fragestellung liefert das folgende Konzept. Neben den Alkalimetallhalogenacetaten lassen sich auch einige Silberhalogenacetate thermisch initiiert im Festkörper polymerisieren. Analog zu den Reaktionen der Alkalimetallverbindungen resultiert auch hier eine Polyglycolidmatrix, innerhalb derer die eliminierten Silberhalogenide in submikrometergroßer Form eingebettet sind. Dies bedeutet, dass wir pro Silberhalogenidkristall eine definierte Stoffmenge Silber vorliegen haben. Gelingt es, die Silberhalogenide (beispielsweise photolytisch oder durch Reduktion) zu Silber umzusetzen, so führt dies zu Partikeln in einem Größenbereich, der bereits durch die Kristallitgrößen des Silberhalogenids definiert wird.

Als Modellsystem für diese Synthesestrategie wurde die festkörperchemische Polymerisation des Silberchloracetats gewählt. Die Synthese des Salzes wird üblicherweise über die Neutralisation der Chloressigsäure mit Silberhydroxid in ammoniakalischer Lösung durchgeführt.^[55] In dieser Arbeit wurde hingegen eine Methode gewählt, über die auch die Darstellung der Silberhalogenpropionate und der Silberhalogenbutyrate gelingt.^[84,85] Hierzu wird Chloressigsäure in einer Mischung aus Wasser und Ethanol mit Calciumcarbonat neutralisiert und das Silbersalz durch Zugabe von gelöstem Silbernitrat ausgefällt. Bei der festkörperchemischen Polymerisation der Silbersalze besteht infolge der stark exothermen Reaktion die Gefahr der Pyrolyse. Da das entstehende Polyglycolid schließlich aber als strukturdirektierende Komponente für die Darstellung der Silberpartikel dienen soll, muss die Pyrolyse zwingend vermieden werden. In Abbildung 4.5 wird die erhöhte Reaktivität des Silberchloracetats im Gegensatz zum Natriumchloracetat durch einen Vergleich der Thermogramme beider Salze deutlich. Die Reaktionsenthalpie der Polymerisation des Silbersalzes ist etwa doppelt so hoch wie die der Alkalimetallverbindung.

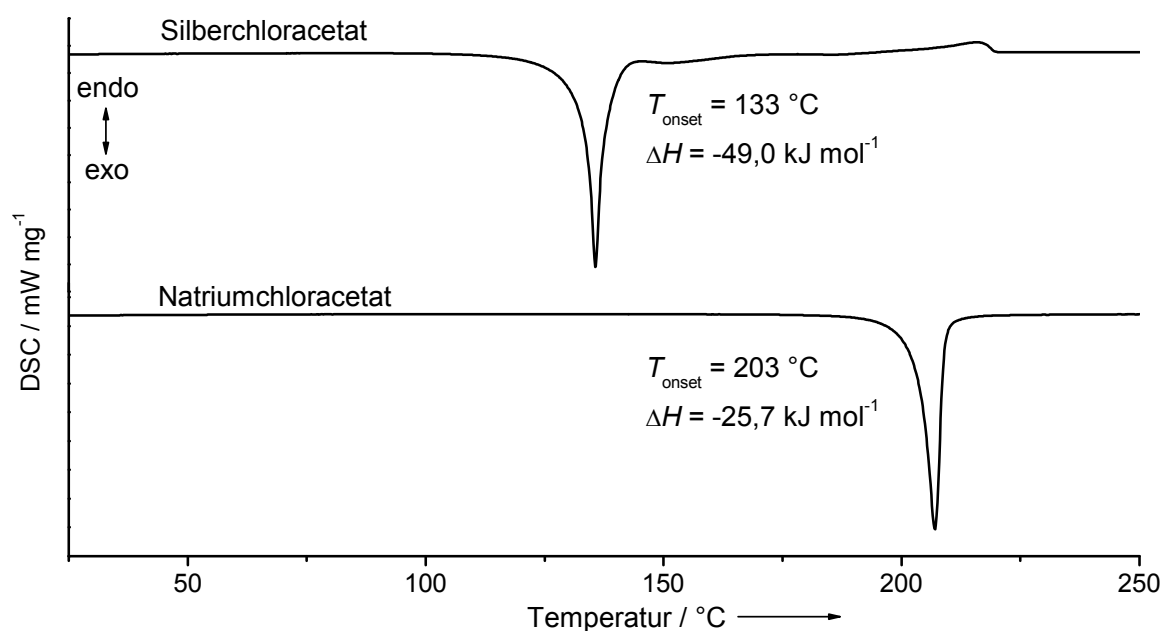


Abbildung 4.5: Thermogramme von Silber- und Natriumchloracetat zum Vergleich der Reaktivitäten der Salze ($\beta = 5\text{ K min}^{-1}$).

Für die Polymerisation im präparativen Maßstab bedeutet dies, dass die Pyrolyse des Salzes nur durch eine sorgfältig kontrollierte Reaktion bei Temperaturen von etwa 15-20 K unterhalb der Onsettemperatur von 133 °C verhindert werden kann. Nach der Polymerisation des Salzes soll das Silberchlorid innerhalb der Matrix zu Silberpartikeln umgesetzt werden. Hierzu wird das Pulver solange unter UV-Licht (254 nm) gerührt, bis sich die zuvor leicht violette Mischung vollständig in ein schwarzes Pulver umgewandelt hat. Zur Charakterisierung der resultierenden Partikel müssen diese von der Polymermatrix isoliert werden.

Im Konzept der Syntheseplanung wurde ein definierter Zusammenhang zwischen den Partikelgrößen der Silberchloridkristalle und der Größe der resultierenden Partikel postuliert. Entfernen wir das Polymer durch Pyrolyse, so können wir eine Veränderung der Partikelmorphologie infolge der Temperaturbehandlung nicht ausschließen. In diesem Fall wurde demnach die Hydrolyse des Polymers in konzentrierter Natriumhydroxidlösung gewählt. Der resultierende Feststoff wird durch Zentrifugation von der überstehenden Lösung abgetrennt und mehrmals mit entionisiertem Wasser gewaschen. In Abbildung 4.6 sind REM-Aufnahmen des aufgereinigten Rückstands zu sehen.

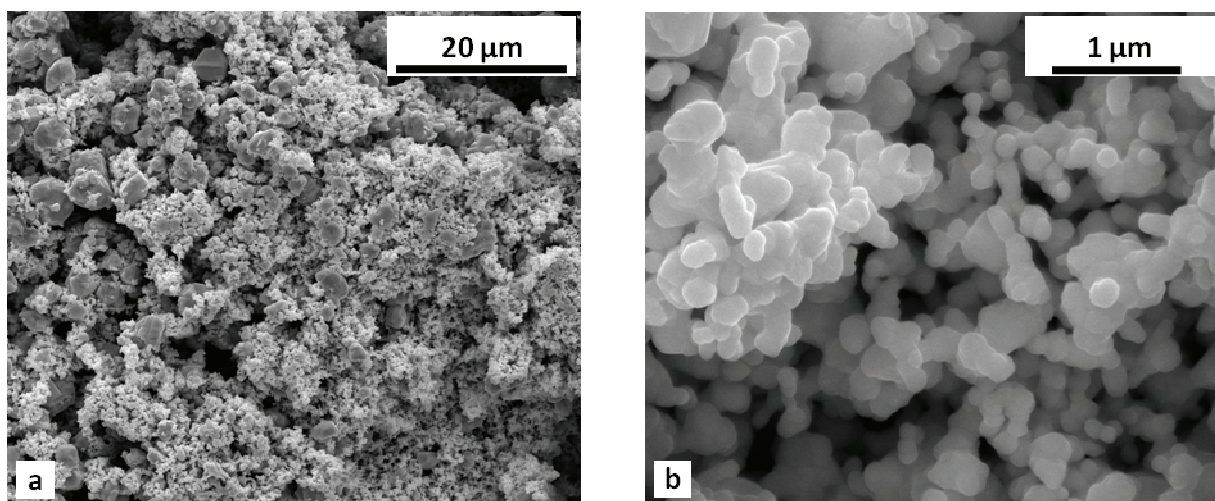


Abbildung 4.6: REM-Aufnahmen der Partikel, die durch Photolyse von submikrometergroßen Silberchloridkristallen in einer Polyglycolidmatrix erhalten werden.

In Abbildung 4.6b wird das Konzept der Syntheseplanung hinsichtlich der zu erwartenden Partikelmorphologie bestätigt. Die REM-Aufnahme zeigt deutlich Strukturen von dreidimensional miteinander verknüpften Partikeln. Darüber hinaus liegen die Partikelgrößen zum Großteil im erwarteten Bereich. Die kubischen Silberchloridkristalle der Polymerisation haben eine durchschnittliche Kantenlänge von etwa 400 nm.^[26] Im unteren rechten Bereich von Abbildung 4.6b ist zu erkennen, dass die durchschnittliche Größe der erzeugten Partikel deutlich unterhalb dieses Grenzwertes liegt. Im oberen linken Bereich der Abbildung sehen wir hingegen einige größere Agglomerate. Diese lassen sich aber bei genauerer Betrachtung in einzelne, infolge der dreidimensionalen Vernetzung verwachsene Partikel unterteilen.

Die Charakterisierung der gezeigten Partikel hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung wurde zunächst über die EDX-Spektroskopie untersucht. Das Übersichtsbild in Abbildung 4.6a bildet genau den Ausschnitt der Probe ab, der mit der EDX-Spektroskopie untersucht wurde. Das EDX-Spektrum in Abbildung 4.7 ist demnach für die Partikel in Abbildung 4.6b gleichermaßen repräsentativ.

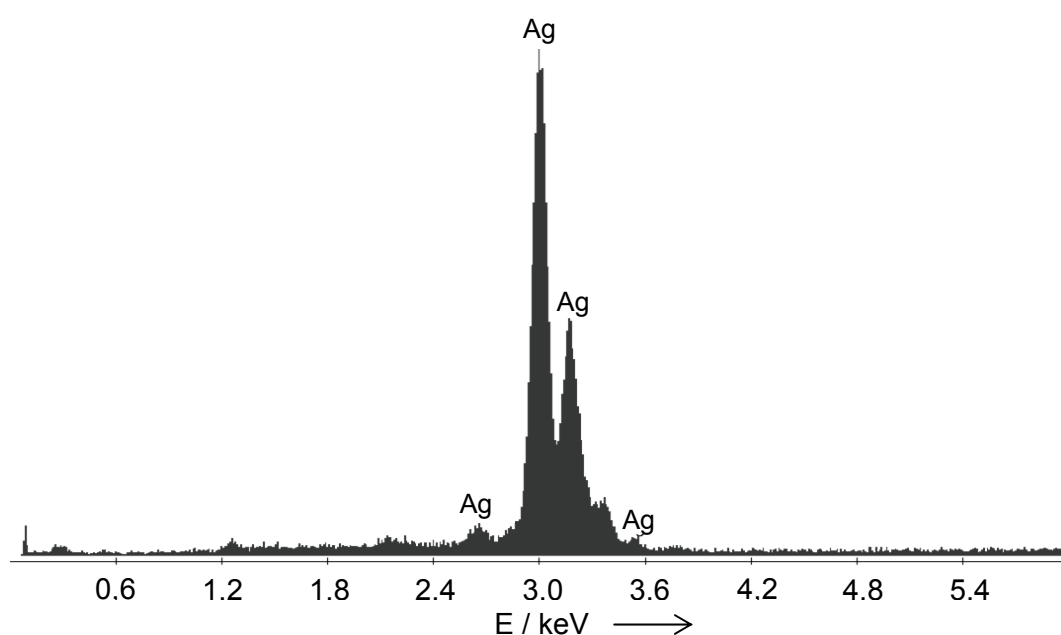


Abbildung 4.7: EDX-Spektrum der Partikel aus Abbildung 4.6a.

Die EDX-Analyse bestätigt zunächst die Darstellung von Silberpartikeln gemäß dem Synthesekonzept. Im gezeigten Spektrum ist zudem eine merkliche Emission von Röntgenstrahlung mit einer Energie von etwa 2,7 keV zu verzeichnen. Neben Silber emittiert allerdings auch Chlor Röntgenstrahlung in diesem Energiebereich. Betrachten wir außerdem den photographischen Prozess, also die photolytische Zersetzung der Silberhalogenide, so lässt sich die vollständige Umsetzung des Silberchlorids zu elementarem Silber allein durch Photolyse nicht erreichen.^[86-88] Vielmehr bildet sich eine kompakte Silberschicht um einen Kern aus Silberchlorid und schützt diesen schließlich vor der weiteren Photolyse.^[87] Zur weiteren Charakterisierung des erhaltenen schwarzen Rückstands wurde dieser über die Röntgenbeugung analysiert (Abbildung 4.8).

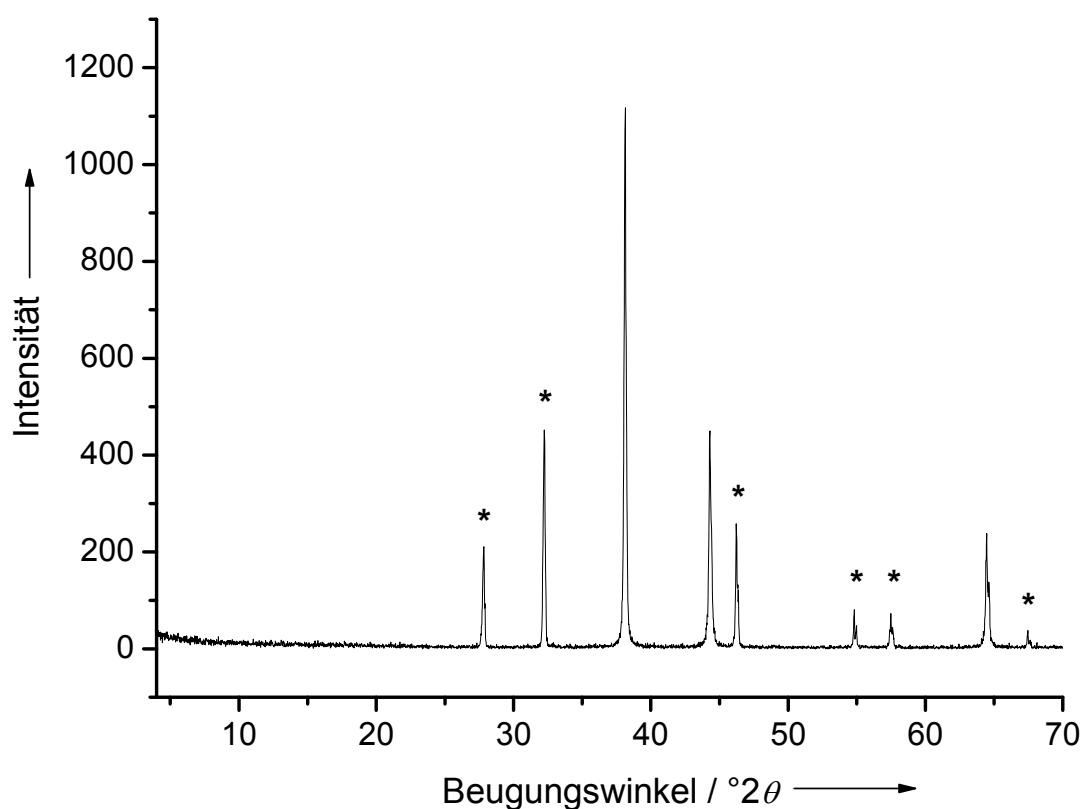


Abbildung 4.8: Röntgenpulverdiffraktogramm des Rückstands, der durch Photolyse von Silberchloridpartikeln in einer porösen Polyglycolidmatrix und anschließender Hydrolyse des Polymers in konzentrierter Natriumhydroxidlösung erhalten wird. Die mit einem Stern (*) gekennzeichneten Beugungsreflexe entsprechen den Reflexen von Silberchlorid. Die nicht gekennzeichneten Reflexe entsprechen den Beugungsreflexen von Silber.

Das Pulverdiffraktogramm zeigt neben den Beugungsreflexen des Silbers bei 38,1, 44,3 und 64,5 °2 θ auch eindeutig die Reflexe von Silberchlorid (im Diffraktogramm mit einem Stern gekennzeichnet, ICDD 31-1238). Darüber hinaus lassen sich keine weiteren kristallinen Phasen in der Probe ausmachen. Die erhaltenen Partikel bestehen demnach aus einer Mischung von elementarem Silber und Silberchlorid.

Um die Massenanteile des Silber und des Silberchlorids in dieser Probe zu bestimmen, müssen die beiden Stoffe getrennt voneinander vorliegen. Da Silberchlorid im Gegensatz zu elementarem Silber praktisch unlöslich in Salpetersäure ist, gelingt die Trennung beider Stoffe durch Herauslösen des Silbers mit Salpetersäure. Wird dann der Silbergehalt der sauren Lösung über die Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt, so lässt sich der Massenanteil an elementarem Silber in der Probe angeben. Der Massenanteil an Silber beträgt 63,7 %. Für den Massenanteil an Silberchlorid in der Probe ergibt sich somit ein Wert von 36,3 %.

Experimenteller Teil

Synthese von Natriumchloracetat. Natriumchloracetat wird durch Neutralisation der Chloressigsäure mit einer äquimolaren Menge Natriumhydroxid in eisgekühlter ethanolischer Lösung erhalten. Das Lösungsmittel wird bei 45 °C im Vakuum bei 350 mbar abdestilliert und der erhaltene weiße Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Reinheit und die thermische Reaktivität des Salzes werden mittels DSC überprüft. Die Ausbeute ist quantitativ.

Synthese von porösem Polyglycolid. Bis zu 20 g des Natriumchloracetats können auf die folgende Weise polymerisiert werden: Das Salz wird in einem Kolben über einen Rotationsverdampfer kontinuierlich bewegt und zunächst auf eine Temperatur von etwa 20 K unterhalb der zuvor ermittelten Onsettemperatur erhitzt. Die Temperatur wird dann schrittweise (etwa 5 K alle 10 min) bis zur ermittelten Onsettemperatur erhöht. Der Umsatz der Polymerisation wird durch

IR-Messungen von Proben der Reaktionsmischung überprüft. Im Verlaufe der Polymerisation nimmt die Intensität der Carboxylatbande in dem Maße ab, in dem die Esterbande zunimmt. Nach der Polymerisation wird das Natriumchlorid mit entionisiertem Wasser ausgewaschen und das Polymer getrocknet. Die quantitative Entfernung des Natriumchlorids wird über die Röntgenbeugung überprüft.

Reduktion von Silberionen in den Poren des Polyglycolids. Zur Beladung der porösen Polyglycolidmatrix mit Silber(I)-ionen wird 1 g des Polymers in 20 mL einer 0,1 molaren Diamminsilberhydroxidlösung gerührt. Wenn das Polymer nach Ausschalten des Rührers direkt sedimentiert, kann es abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen werden. Sedimentiert das Polyglycolid nur sehr langsam oder gar nicht, so sind die Poren des Polymers noch nicht hinreichend mit der Silberlösung gefüllt. Die Reduktion der Silberionen gelingt durch Inkubation des beladenen Polyglycolids in 10 mL einer Glucoselösung ($c = 470 \text{ g L}^{-1}$) bei 70°C über Nacht.

Synthese von Silberchloracetat und dessen Polymerisation. 5 g (53 mmol) Chloressigsäure werden in 100 mL eines Ethanol-Wasser-Gemisches (Mischungsverhältnis 5:2) gelöst und mit 2,65 g (26,5 mmol) CaCO_3 versetzt. Die erhaltene Suspension wird bis zur vollständigen Enttrübung gerührt. Alle weiteren Schritte werden unter Lichtausschluss durchgeführt. Zur Ausfällung des Silbersalzes werden unter Eiskühlung 9 g (53 mmol) festes Silbernitrat hinzugegeben. Das Silbersalz fällt als weißer Feststoff aus, wird in der Kälte abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Das Salz wird im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Erhalten werden 87 % der theoretischen Ausbeute. Die Reinheit des Salzes und die Onsettemperatur der Polymerisation werden in der DSC überprüft. Bis zu 3 g des Silberchloracetats können auf die folgende Weise polymerisiert werden: Das Salz wird in einem verdunkelten Kolben (mit Aluminiumfolie umwickelt) über einen Rotationsverdampfer kontinuierlich bewegt und auf eine Temperatur von etwa 20 K unterhalb der zuvor ermittelten Onsettemperatur erhitzt. Die Temperatur wird für etwa 45 min gehalten. Der Umsatz der Polymerisation wird durch IR-Messungen von Proben aus der Reaktionsmischung überprüft.

Photolyse des Silberchlorids. Das frisch polymerisierte Salz ist schwach violett gefärbt. Das eliminierte Silberchlorid wird durch mehrstündiges Rühren des Pulvers unter UV-Licht (254 nm) zu Silber und Silberchlorid umgesetzt. Die Photolyse ist beendet, wenn das zuvor schwach violett gefärbte Pulver vollständig schwarz gefärbt ist (2-3 h).

Entfernen der Polyglycolidmatrix. Zur Charakterisierung der resultierenden Silberstrukturen im REM wird die umgebende Polyglycolidmatrix entweder durch basische Hydrolyse oder durch Pyrolyse entfernt. Um eine Sinterung der Silberpartikel bei der Pyrolyse zu verhindern, wird diese bei maximal 350 °C im Muffelofen durchgeführt. Die basisch katalysierte Esterhydrolyse des Polymers gelingt durch Inkubation des Polymers in wässriger NaOH-Lösung ($c = 0,1 \text{ g mL}^{-1}$) bei 70 °C. Die resultierenden schwarzen Feststoffe werden mit entionisiertem Wasser gewaschen und anschließend im REM, über EDX, über Röntgenbeugung und die Atomabsorptionsspektroskopie charakterisiert.

4.1.1.2 Zusammenfassung

Die große Formenvielfalt von Silbernanopartikeln und die bakteriziden Eigenschaften des Silbers machen diese Partikel zu interessanten Forschungsobjekten. So werden Silbernanopartikel zunehmend für antimikrobielle Beschichtungen von Implantaten, chirurgischem Besteck, oder medizinischen Geräten eingesetzt.^[89-91] Die meisten nasschemischen Synthesen zur Darstellung der Nanopartikel starten mit der Reduktion von Silberionen in wässrigen Lösungen. Als Reduktionsmittel dienen Alkohole,^[92-94] Zucker,^[95,96] Natriumborhydrid,^[97,98] Citrat,^[99-101] oder Hydrazin.^[102] Um die Bildung von Mikropartikeln zu verhindern, muss neben der Keimbildung vor allem das Wachstum der Silberpartikel durch adäquate Stabilisatoren kontrolliert werden.^[103] Besonders praktisch ist hier zum Beispiel die Stabilisierung der Nanopartikel durch Citrat. Das Reduktionsmittel ermöglicht so nicht nur die

Synthese der Partikel, sondern führt darüber hinaus auch zur elektrostatischen Stabilisierung der Nanopartikel.^[104] Einer der meist verwendeten Stabilisatoren ist Polyvinylpyrrolidon (PVP).^[105-107] Die Stabilisatoren haben in der Regel einen erheblichen Einfluss auf die resultierende Morphologie der Nanopartikel und können als strukturdirigierende Template betrachtet werden. Neben kugelförmigen Nanopartikeln,^[108] lassen sich so auch Nanowürfel,^[109-111] Nanoprismen,^[112,113] Nanostäbchen,^[114-117] Bipyramiden,^[94] Nanobänder,^[118] Nanoröhren,^[119] und Nanoscheiben darstellen.^[120,121] Im Gegensatz zu den nasschemischen Synthesen können Silbernanopartikel auch über physikalische Methoden in der Gasphase dargestellt werden.^[122,123] Eine weitere Möglichkeit bietet hier die photochemische Reduktion von Silbersalzen.^[124]

In diesem Kapitel wurde beschrieben, wie sich dreidimensional vernetzte Strukturen von submikrometergroßen Silberpartikeln über templatgesteuerte Synthesen erzeugen lassen. Im ersten diskutierten Beispiel ist die strukturdirigierende Komponente eine festkörperchemisch synthetisierte poröse Polyglycolidmatrix. Das interkonnektierende Porensystem kann durch Infiltration mit einer ammoniakalischen Silbernitratlösung mit Silberionen beladen werden, welche dann innerhalb der porösen Matrix reduziert werden. Das Polymer wird anschließend durch Pyrolyse oder durch Hydrolyse entfernt, und es resultiert eine dreidimensionale Struktur von interkonnektierenden Silberpartikeln, deren Wachstum durch die Größe der Poren begrenzt wurde.

Im zweiten Beispiel werden die submikrometergroßen Silberchloridkristalle aus der Festkörperpolymerisation des Silberchloracetats photochemisch zu Silber-Silberchlorid-Partikeln reduziert. Die Silberchloridkristalle sind synthesebedingt fest in der kompakten Polyglycolidmatrix eingebettet und dreidimensional miteinander verbunden. Die zu erwartende Größe der resultierenden Silber-Silberchlorid-Partikel wird also bereits vor der Photolyse durch die Größe der Silberchloridkristalle definiert. Darüber hinaus wird die dreidimensional vernetzte Struktur der Silberchloridkristalle auf die generierten Silber-

Silberchlorid-Partikel übertragen. In beiden beschriebenen Fällen werden unfunktionalisierte Silberpartikel erhalten, die infolge der gewählten Syntheseroute poröse Strukturen aus dreidimensional miteinander vernetzten Silberpartikeln bilden. Die durchschnittlichen Größen der Primärpartikel in den dreidimensionalen Netzwerken liegen im Bereich von etwa 200-300 nm. Darüber hinaus sind die unfunktionalisierten Partikel aus toxikologischer Sicht unbedenklich, was sie beispielsweise zu aussichtsreichen Systemen für die antimikrobielle Beschichtung von Implantatmaterialien macht. Hierfür spricht auch die makroporöse Struktur der submikrometergroßen Partikel.

4.1.2 Die Alkalimetallhalogenide der Polykondensationsreaktionen

In den vorangegangenen Kapiteln haben wir gesehen, wie sich durch die Polymerisation eines organischen Salzes submikrometergroße Alkalimetallhalogenide synthetisieren lassen. In der einschlägigen Literatur existieren kaum Publikationen zur gezielten chemischen Synthese derart dimensionierter Alkalimetallhalogenide (siehe Kapitel 4.2 für einen Literaturüberblick). Auch innerhalb der beschriebenen Festkörperpolymerisationen wurden die eliminierten Salze bisher stets als Nebenprodukt betrachtet und bis auf wenige Ausnahmen nicht weiter charakterisiert. Ein Weg, sich einen Überblick über die Kristallgrößen zu verschaffen, ist die Analyse der resultierenden Porengrößen des Polymers nach dem Auswaschen des Salzes. Publiziert wurden zum Beispiel systematische Analysen von REM-Aufnahmen des porösen Polyglycolids aus der Festkörperpolymerisation von verschiedenen Metallhalogenacetaten.^[26,27]

Ursprünglich zur Analyse von Porositätsgrad und mittlerem Porendurchmesser des Polyglycolids gedacht, vermitteln die Ergebnisse aber auch einen Eindruck der Kristallgrößen des eliminierten Salzes. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Die eingetragenen Zahlenwerte entsprechen den durchschnittlichen Porengrößen beziehungsweise den Kristallgrößen der Metallhalogenide.

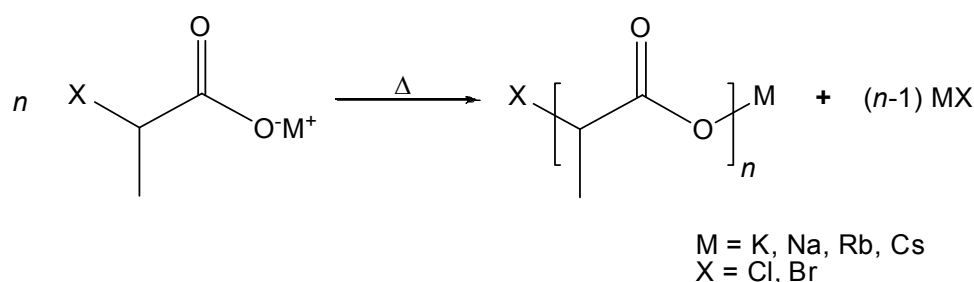
Tabelle 3: Durchschnittliche Kristallgrößen (in μm) der Metallhalogenide aus der Festkörperpolymerisation verschiedener Metallhalogenacetate.^[26]

	Cl	Br	I
Na	0,3	0,3	-
K	0,3	0,3	1,5
Rb	1,1	0,4	0,8
Ag	0,4	0,9	-
Cs	-	-	0,9

Im Grunde übernehmen die eliminierten Kristalle in den beschriebenen Synthesen also genau die Funktion, die uns zu dieser Arbeit inspiriert hat. Sie fungieren als wasserlösliches Porogen zum Aufbau eines porösen Systems. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand nun darin, die Alkalimetallhalogenide zu isolieren, um sie aktiv zum Aufbau beliebiger poröser Materialien zu nutzen. Im Fokus der bisherigen Diskussion stand die Festkörperpolymerisation der Alkalimetallhalogenacetate. Es stellt sich somit zunächst die Frage, ob die Isolierung der Kristalle aus diesen Systemen eine sinnvolle Synthesestrategie widerspiegelt. Auf der einen Seite handelt es sich hier um diejenigen Reaktionen, welche hinsichtlich der resultierenden Kristallgrößen der Salze am besten charakterisiert sind (siehe Tabelle 3). Auf der anderen Seite sprechen zwei Ausführungen in Kapitel 4.1.1 von vornherein gegen den Versuch, die Kristalle aus dieser Reaktion zu isolieren. Erstens ist das entstehende Polyglycolid fast ausschließlich in heißem Hexafluoroisopropanol löslich. Hexafluoroisopropanol ist ein flüchtiges, toxisches und teures Lösungsmittel, wodurch die Isolierung der Kristalle von Grund auf zu einem risikobehafteten und unwirtschaftlichen Verfahren wird. Zweitens wissen wir, dass die Metallhalogenide dieser Reaktion nicht als einzelne, voneinander isolierte Kristalle vorliegen. Es handelt sich vielmehr um dreidimensionale Netzwerke aus fest miteinander verknüpften Kristallen.^[57] Die tatsächliche Größe solcher

Agglomerate dürfte wiederum nur schwer zu bestimmen sein und zudem stark variieren. Ein weiterer Anspruch dieser Arbeit bestand nun aber auch darin, möglichst monodisperse Systeme aus möglichst kleinen Alkalimetallhalogeniden zu synthetisieren. Sollen am Ende der Verfahrenskette poröse Systeme mit einheitlichen Porengrößen stehen, so ist dies verständlicherweise zwingend erforderlich.

Betrachten wir hingegen die thermisch initiierte Polymerisationsreaktion der homologen Metallhalogenpropionate, so eröffnen sich weitere Strategien zur sinnvollen Verfolgung des geplanten Vorhabens. Wie Epple *et al.* in zahlreichen Publikationen und Forschungsarbeiten nachweisen konnten, führt auch die thermisch initiierte Polymerisation der Alkalimetall-2-halogenpropionate zu den entsprechenden Alkalimetallhalogeniden und Polylactid.^[125-127] Die zugehörige Reaktionsgleichung ist nachfolgend dargestellt:



Im Gegensatz zum Polyglycolid ist das entstehende Polylactid dieser Reaktion beispielsweise in Aceton, Dichlormethan oder Chloroform gut löslich. Die Isolierung der Alkalimetallhalogenide durch Lösen des umgebenden Polymers ist in diesem Fall also bedeutend einfacher. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Reaktionsmechanismen und des entstehenden Polylactids wurde diese Reaktion ähnlich ausführlich charakterisiert wie die Reaktion der homologen Acetate.^[126] Vergleichbar detaillierte Studien zu den resultierenden Kristallgrößen der eliminierten Metallhalogenide sind in der Literatur hingegen nicht zu finden. Es gibt nur wenige publizierte REM-Aufnahmen zur Charakterisierung dieser Systeme.

Im Falle der Polymerisation des Natrium- und des Kalium-2-chlorpropionats wird von mikrometergroßen Kristallen der eliminierten Salze berichtet.^[127] Betrachten wir die Temperaturabhängigkeit der Kristallgröße der eliminierten Salze der Acetate, so erscheint diese Beobachtung widersprüchlich. Hier wird ein Trend beobachtet, für den eine thermisch initiierte Ostwald-Reifung postuliert wurde.^[25] Da die thermisch initiierten Polymerisationen der Alkalimetall-2-halogenpropionate bei wesentlich niedrigeren Temperaturen ablaufen als die der Acetate, passen Theorie und Praxis hier also zunächst nicht recht zusammen.

Eine Erklärung hierfür liefert ein Blick in die beschriebene Vorschrift zur Polymerisation der Salze. Berichtet wird über eine Umsetzung von 40 Gramm der Salze und einer Polymerisationsdauer von zwei bis drei Stunden. Greift hier das Konzept der Ostwald-Reifung, so wird schnell ersichtlich, dass derart lange Polymerisationszeiten mit der Bildung größerer Kristalle einhergehen. Durch kürzere Polymerisationszeiten, sollte das thermisch bedingte Kristallwachstum minimiert werden und somit schließlich zu kleineren Kristallen führen.

Für das bisher vorgestellte Konzept ist eine weitere Beobachtung bezüglich der eliminierten Kristalle von Bedeutung. Eher beiläufig wird in der Literatur erwähnt, dass sich die mikrometerkleinen Kristalle nicht vollständig aus dem Polymer herauslösen lassen.^[127] Diese Aussage ist aber gleichbedeutend mit der Tatsache, dass es sich hierbei zumindest teilweise um einzelne, voneinander isoliert vorliegende Kristalle handelt. Derart diskrete Partikel (die Polymerisation der Acetate führt zu interkonnektierenden Kristallen) sind eine notwendige Voraussetzung für die Darstellung von monodispersen Systemen.

Bisher haben wir also die Art der Temperaturführung und deren Einfluss auf die entstehenden Kristallgrößen diskutiert. Für ein gewähltes Edukt gibt es einen weiteren Aspekt, der einen entscheidenden Einfluss auf die Kristallbildung und das Kristallwachstum der Alkalimetallhalogenide hat. So lässt sich zeigen, dass die Reaktionstemperaturen der Polykondensationsreaktionen in besonders

hohem Maße von der Kristallinität der Eduktsalze abhängen.^[26,125] Erklären lässt sich dies durch die zugrundeliegenden Reaktionsmechanismen auf atomarer Ebene. Die gängige Theorie einer Festkörperreaktion besagt, dass diese an den Fehlstellen eines Kristalls startet und sich von dort aus durch den Kristall fortsetzt.^[128,129] In schlecht kristallinen Stoffen existieren bekanntlich mehr Fehlstellen als in kristallinen Stoffen. Dies führt dazu, dass die Aktivierungsenergie der Polymerisationsreaktion herabgesetzt wird. Die Kristallinität einer Probe lässt sich einerseits direkt durch die Art und Weise der Kristallisation beeinflussen und andererseits durch die nachträgliche mechanische Behandlung. Für die Reaktion der Alkalimetallhalogenacetate konnte gezeigt werden, dass während der Polymerisation von fein gemörsertem Natriumchloracetat wesentlich mehr und dementsprechend wesentlich kleinere Kristalle des Natriumchlorids gebildet werden.^[26] Gemäß der Theorie bilden sich also zunächst Kristallkeime des Natriumchlorids an den betreffenden Fehlstellen, woraufhin die Kristallkeime im Zuge der Ostwald-Reifung zu größeren Kristallen anwachsen. Bilden sich also zu Beginn der Reaktion viele Kristallkeime und wird ein Zusammenwachsen der Kristalle frühzeitig gestoppt, so resultieren letztlich mehr und kleinere Kristalle.

4.1.2.1 Synthese der Propionate, Polymerisation der Salze und Isolierung der eliminierten Kristalle

In den folgenden Kapiteln werden Versuche zur Isolierung und Charakterisierung der Salzkristalle aus der Reaktion des Natrium- und des Kalium-2-chlorpropionats beschrieben. Hierzu müssen die entsprechenden Salze synthetisiert werden. Die etablierte Methode ist die Neutralisation der freien Säuren mit den Alkalimetallhydroxiden in alkoholischer Lösung. Da bei dieser Reaktion neben dem zu isolierendem Salz noch Wasser entsteht, wird für dieses Verfahren in der Literatur die Bildung von Hydratphasen diskutiert.^[130] In dieser Arbeit beschäftigen wir uns explizit mit der Größe und der Morphologie der

eliminierten Alkalimetallhalogenide. Es stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, dass wir die Reaktionen mit Edukten durchführen, die möglicherweise Spuren von Wasser beinhalten. Für Untersuchungen der mechanistischen Abläufe der Reaktion auf molekularer Ebene mögen diese Bedenken eine gerechtfertigte Rolle spielen. Betrachten wir aber hingegen den Temperaturbereich, in dem die Polykondensationsreaktionen ablaufen, so sollten diese Hydratphasen prinzipiell keinen Einfluss auf die zu untersuchenden Größen haben. Die Wasserabspaltung findet in einem Temperaturbereich statt, der unterhalb der Temperaturbereiche der Polymerisation liegt.

In dieser Arbeit konnte außerdem gezeigt werden, dass sich die Salze durch intensives Trocknen in die wasserfreien Phasen überführen lassen. Untersuchen wir die Salze zur Bestimmung ihrer thermischen Reaktivität in der DSC, so lässt sich die Trocknung der Salze über die Analyse der ermittelten Kurven nachvollziehen. Die Abspaltung der Hydratmoleküle äußert sich in den Messkurven der DSC-Thermogramme in einem endothermen Signal im Bereich von 90-110 °C. Nach einer mehrstündigen Trocknung der Salze bei 80 °C im Ölpumpenvakuum wird dieses Signal nicht mehr beobachtet. Die mehrstündige Lagerung der Salze an Luft zeigt, dass dieser Prozess reversibel ist. Diese Beobachtung stützt die These, dass es sich bei dem untersuchten Signal um die Wasserabspaltung aus den diskutierten Hydratphasen handelt. Die Hygroskopie der Salze erfordert daher die Lagerung unter Schutzgas.

Vor der thermisch initiierten Polymerisation werden die Alkalimetall-2-halogenpropionate in einer Kugelmühle zu einem feinen Pulver zermahlen. Im vorangegangenen Kapitel haben wir den Einfluss einer solchen mechanischen Behandlung auf die Reaktivität der Acetate diskutiert. Um zu prüfen, ob dieser Effekt auch bei den Propionaten auftritt, werden Proben des gemahlenen Salzes und Proben des ungemahlenen Salzes diesbezüglich in der DSC untersucht. Für die untersuchten Salze lassen sich keine Unterschiede zwischen der Reaktivität einer gemahlenen und einer ungemahlenen Probe beobachten. Dieser fehlende

Einfluss des Mahlens auf die Reaktivität der Salze kann dadurch erklärt werden, dass bereits die Rohprodukte generell schlecht kristallin aus der ethanolischen Lösung auskristallisieren.^[125,126] Die Anzahl der Fehlstellen in den Kristallen ist demnach synthesebedingt groß und wird durch das Mahlen nicht weiter erhöht. Da die Reaktion aber an den Fehlstellen startet, unterscheidet sich auch die Reaktivität des gemahlenen Salzes nur geringfügig von der des ungemahlenen Salzes. Das Mahlen der Salze dient darüber hinaus auch der Homogenisierung des Pulvers und wurde daher in der Syntheseroute beibehalten.

Im Gegensatz zu den publizierten Untersuchungen zur Polymerisation der Alkalimetall-2-halogenpropionate wurden für die im Folgenden diskutierten Untersuchungen üblicherweise nicht mehr als fünf Gramm der Salze pro Ansatz polymerisiert. Die um etwa den Faktor zehn kleineren Ansatzgrößen lassen sich folgendermaßen begründen. Die Polymerisation von großen Eduktmengen führt infolge der exothermen Reaktion zu lokalen Temperaturspitzen im Reaktionsgemisch, wodurch die Ostwald-Reifung der Kristalle beschleunigt wird. Die Temperaturführung der Polymerisation wurde in dieser Arbeit des Öfteren variiert und wird daher kontextbezogen diskutiert. Der vollständige Umsatz des Propionats zum Polylactid wird über IR-spektroskopische Messungen überprüft. Präparativ zeichnet sich die Polymerisation durch eine Verflüssigung und Braunfärbung der Reaktionsmischung aus.

Die Isolierung der Alkalimetallhalogenide aus den Reaktionsmischungen der Polymerisationen gelingt durch Lösen des Polymers in Dichlormethan und anschließendes Zentrifugieren der Reaktionsmischungen. Durch mehrmaliges Redispergieren der Kristalle in frischem Lösungsmittel und erneutes Zentrifugieren wird das Polymer von den Kristallen abgetrennt. Um ein Wachstum der Kristalle infolge dieser Extraktion zu verhindern, wird hierfür ausschließlich wasserfreies Dichlormethan verwendet. Die Analyse der Kristallgrößen erfolgt durch DLS-Messungen der Kristalle in Suspension und durch REM-Aufnahmen der isolierten Kristalle.

4.1.2.2 Natriumchlorid aus der thermisch initiierten Polykondensation des Natrium-2-chlorpropionats

Beginnen wir die Diskussion zur Darstellung von submikrometergroßen Alkalimetallhalogeniden mit der thermisch initiierten Polymerisation des Natrium-2-chlorpropionats. In den vorangegangenen Kapiteln haben wir etwas über die Temperaturabhängigkeit der Kristallgrößen der eliminierten Salze gelernt. Wollen wir im Verlauf dieser Diskussion also diesbezügliche Aussagen treffen, so sollten wir uns zunächst einen Eindruck vom thermischen Verhalten des betreffenden Salzes verschaffen. Hierzu ist in Abbildung 4.9 ein DSC-Thermogramm des Natrium-2-chlorpropionats abgebildet.

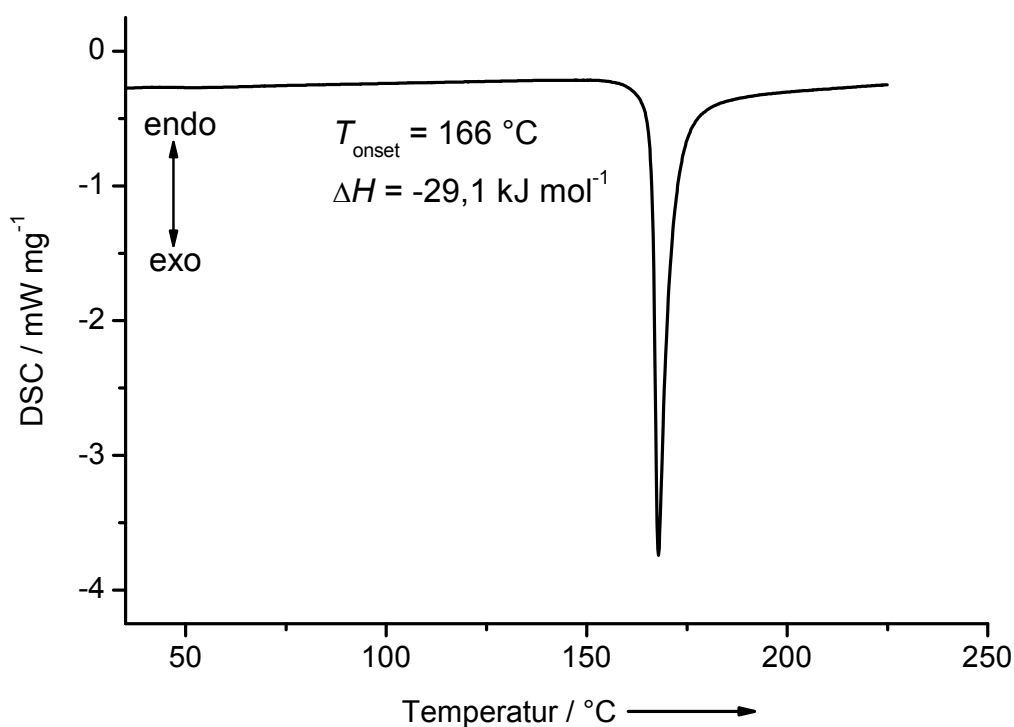


Abbildung 4.9: DSC-Thermogramm von Natrium-2-chlorpropionat ($\beta = 5\text{ K min}^{-1}$).

Die Analyse der DSC-Thermogramme führt zu definierten Werten für die Reaktionstemperaturen und -enthalpien. In erster Linie dienen die angegebenen Werte der Charakterisierung der Propionate. Für die Polymerisation der Salze im präparativem Maßstab können diese Daten lediglich als Orientierungshilfe für die Wahl der passenden Temperaturführung genutzt werden. Bei der

angegebenen Onsettemperatur ($T_{\text{onset}} = 166\text{ °C}$) handelt es sich um eine definierte Größe, die sich aus dem Schnittpunkt der Tangente der Basislinie und der Tangente des Peaks der DSC-Kurve ergibt. Aus dieser Definition ergibt sich die Konsequenz, dass die Polymerisation des Salzes bereits bei einer Temperatur startet, die unterhalb der extrapolierten Onsettemperatur liegt. Bei genauerer Analyse des betreffenden Peaks zeigt sich, dass die Abweichung der Messkurve von der Basislinie und damit verbunden auch die Polymerisationen bei etwa 155 °C beginnen. Es lässt sich außerdem zeigen, dass gerade die Werte der Onsettemperaturen für chemisch identische Proben stark von der gewählten Heizrate abhängen. Für die ersten Untersuchungen zur Charakterisierung der Natriumchloridkristalle wurde die Polymerisation des Natrium-2-chlorpropionats in Anlehnung an die publizierte Methode durchgeführt.^[127] Das Salz wurde in einem Rundkolben schnell auf die ermittelte Onsettemperatur erhitzt, für etwa eine Stunde bei dieser Temperatur belassen und das Natriumchlorid gemäß den Ausführungen in Kapitel 4.1.2 isoliert. In Abbildung 4.10 sind die REM-Aufnahmen der aufgereinigten Probe abgebildet.

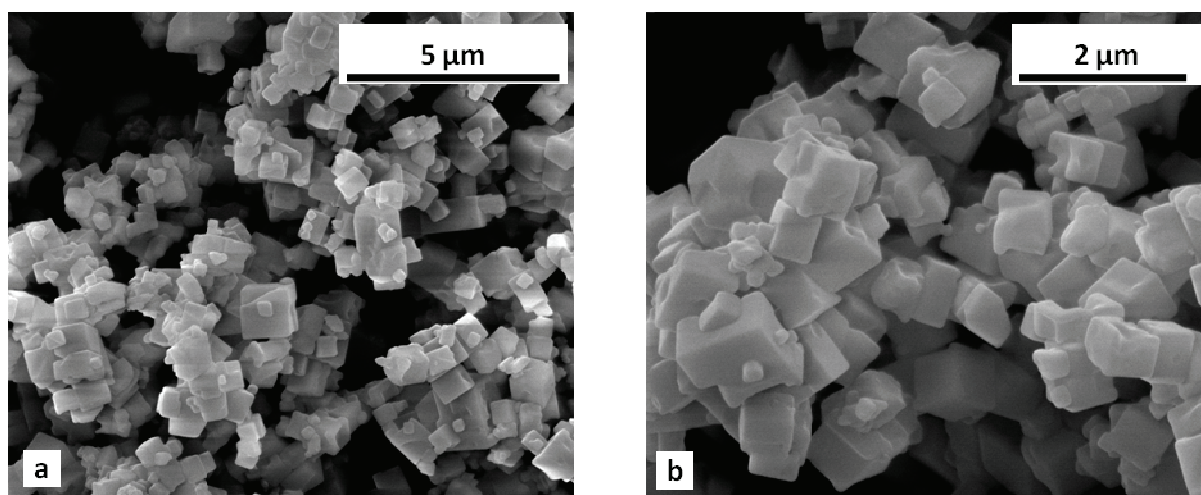


Abbildung 4.10: REM-Aufnahmen von Natriumchloridkristallen aus der Festkörperpolymerisation des Natrium-2-chlorpropionats nach der Extraktion des Polymers mit Dichlormethan. Die Polymerisation erfolgte bei der ermittelten Onsettemperatur von 166 °C über einen Zeitraum von einer Stunde.

Die Analyse der REM-Bilder bestätigt die Beobachtungen der Literatur.^[127] Bei den eliminierten Natriumchloridkristallen handelt es sich größtenteils um Kristalle im Mikrometerbereich. In Abbildung 4.10b werden darüber hinaus zwei Dinge deutlich. Erstens lassen sich in der REM-Aufnahme Kristalle erkennen, die deutlich kleiner sind als die Mikrokristalle, und zweitens sind gerade diese submikrometergroßen Kristalle mit den großen Kristallen verwachsen. Dies deutet darauf hin, dass die zunächst kleineren Kristalle durch die verhältnismäßig lange thermische Behandlung des Produktgemisches infolge der Ostwald-Reifung zu größeren Kristallen zusammenwachsen.

Die gemachten Beobachtungen führten in der Konsequenz dazu, dass innerhalb dieser Arbeit eine Vielzahl von Versuchen durchgeführt wurde, die resultierenden Kristallitgrößen durch die Wahl einer geeigneten Temperaturführung für die Polymerisation zu minimieren. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist ein Verfahren, welches uns nun die Synthese von submikrometergroßen Natriumchloridkristallen ermöglicht. Hierzu wurde zunächst eine technische Änderung zur Polymerisation der Salze vorgenommen. Um eine bessere Durchmischung des Salzes während der Polymerisation zu erreichen, wird dieses beim Erhitzen in einem Rotationsverdampfer kontinuierlich bewegt. Ein beigefügtes Magnetührstäbchen sorgt zudem für eine weitere Vermischung und verhindert das Anhaften des Salzes an den Kolbenwänden. Als Starttemperatur für die Polymerisation wird eine Temperatur gewählt, die etwa 20 K unterhalb der ermittelten Onsettemperaturen aus den DSC-Messungen mit einer Heizrate von 5 K min^{-1} liegt. Wie bereits erwähnt, lässt sich durch DSC-Messungen des Salzes bei niedrigeren Heizraten (z.B. $\beta = 1 \text{ K min}^{-1}$) zeigen, dass die Polymerisation bereits bei einer Temperatur von etwa 145°C einsetzt. Das Propionat wird dann über einen Zeitraum von etwa einer Stunde kontinuierlich bis hin zu einer Ölbadtemperatur von 165°C erhitzt. Eine derart gewählte Heizrate hat sich für die vollständige Polymerisation des Salzes für Ansatzgrößen bis zu fünf Gramm als günstig

erwiesen. Um ein weiteres Wachstum der Kristalle gemäß der zuvor diskutierten Ostwald-Reifung zu verhindern, wird der Reaktionskolben unmittelbar nach der beendeten Polymerisation in einem Eisbad abgekühlt. Dieser Effekt ließ sich im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen zwar nicht zwingend statistisch belegen, wurde aber in Anbetracht der zugrundeliegenden Theorie auf empirischem Wege in der Syntheseroute implementiert. Technisch betrachtet spielen hier wohl vor allem Faktoren wie Wandstärke des Kolbens, Endtemperatur der resultierenden Reaktionsmischung und die verschiedenen Wärmeübergangskoeffizienten entscheidende Rollen. Während der Aufreinigung der Kristalle durch das Lösen des Polymers in Dichlormethan kann eine erste Beobachtung gemacht werden, die für eine gelungene Synthese von submikrometergroßen Kristallen spricht. Werden die Reaktionsmischungen hierbei in Dichlormethan dispergiert, so lässt sich die Phasentrennung der Suspensionen nur durch die Verwendung von hohen Drehzahlen und langen Zentrifugationszeiten erreichen. Zur Charakterisierung der Kristallgrößen werden einige Tropfen der aufgereinigten Suspension eingedampft und der Rückstand im REM untersucht (Abbildung 4.11).

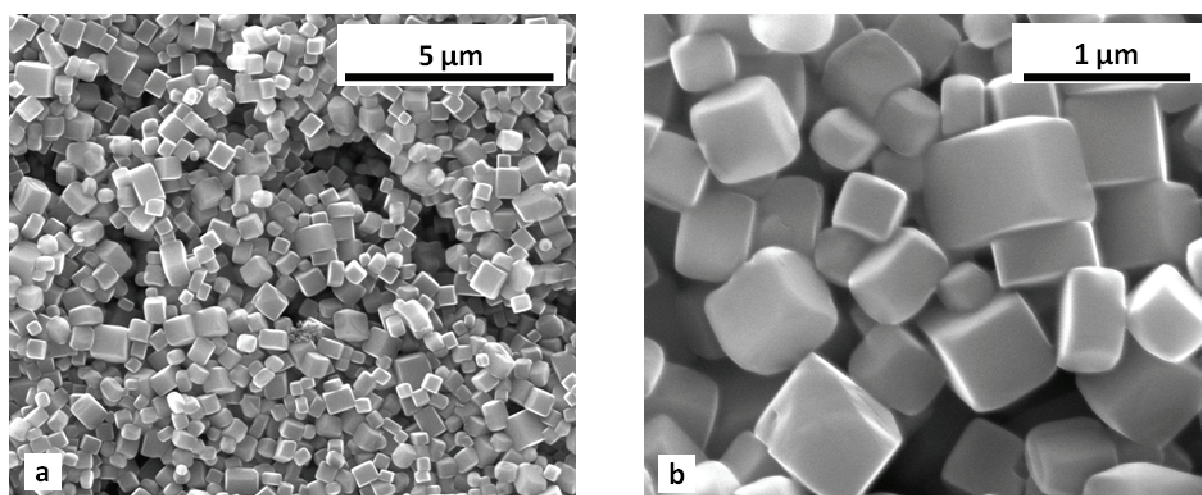


Abbildung 4.11: REM-Aufnahmen der isolierten Natriumchloridkristalle aus der Festkörperpolymerisation des Natrium-2-chlorpropionats. Die Polymerisation erfolgte durch langsames Aufheizen des Salzes von etwa 20 K unterhalb der ermittelten Onsettemperatur bis zu der ermittelten Onsettemperatur von 166 °C.

Der Unterschied zu den Kristallen aus der zuvor beschriebenen Synthese (siehe Abbildung 4.10) wird hier klar deutlich. Abbildung 4.11a zeigt einen verhältnismäßig großen Ausschnitt der Probe und verdeutlicht, dass nur wenige der generierten Partikel Kantenlängen von über einem Mikrometer aufweisen. Die höher aufgelöste Aufnahme in Abbildung 4.11b zeigt, dass ein Großteil der durchweg kubischen Kristalle Kantenlängen im Bereich zwischen 200 nm und 300 nm aufweist. Darüber hinaus lassen sich in den gezeigten Bildern nur wenige dicht aneinander liegende Kristalle mit Verwachsungen der Kristallflächen ausmachen. Wir vermuten allerdings, dass es sich hierbei nicht um fest miteinander verwachsene Kristalle im Sinne der Ostwald-Reifung handelt. Vielmehr gehen wir davon aus, dass die Kristalle von einer dünnen Schicht aus Polylactid oder Oligomeren der 2-Hydroxypropionsäure umgeben sind, die sich auch durch intensives Waschen der Kristalle mit Dichlormethan nicht restlos entfernen lässt. Einen Hinweis darauf liefern EDX-Messungen, die stets einen nicht quantifizierbaren Rest an Kohlenstoff in den vermessenen Proben zeigen. Weitere Hinweise für die Gültigkeit dieser These liefert uns die Dynamische Lichtstreuung (DLS).

Dispergieren wir die aufgereinigten Natriumchloridkristalle aus Abbildung 4.11 in Dichlormethan und analysieren die erhaltene Suspension in der DLS, so lassen sich zunächst keine verwertbaren Ergebnisse erzielen. Es zeigt sich vielmehr, dass sich in der Suspension innerhalb weniger Minuten ein Bodensatz bildet, der gravimetrisch ermittelt etwa 10 % der theoretischen Menge an Natriumchlorid ausmacht. Der Überstand der Suspension hingegen ist ausreichend stabil und lässt sich unter Erhalt verwertbarer Ergebnisse in der DLS vermessen. Die ermittelte Größenverteilung der Partikel ist in Abbildung 4.12 dargestellt.

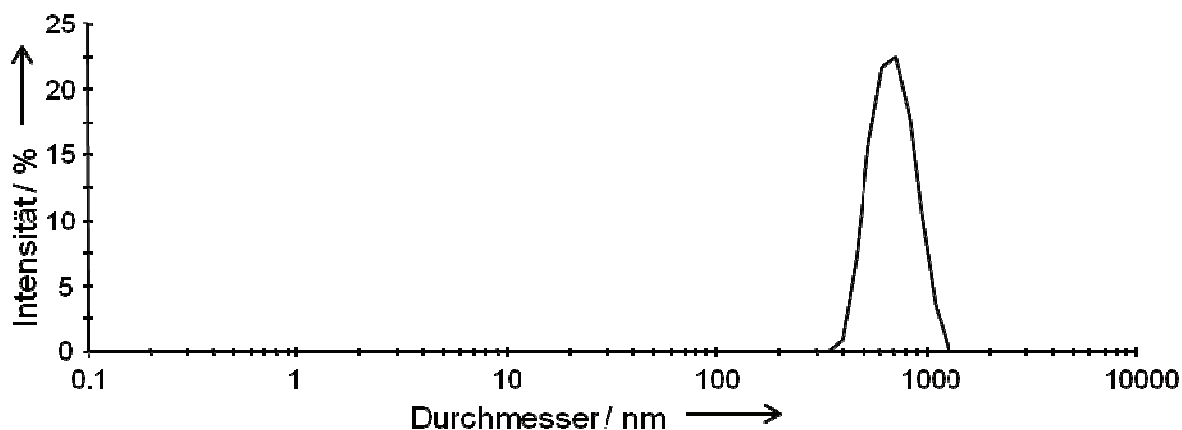


Abbildung 4.12: DLS-Messung einer stabilen Suspension von Natriumchloridkristallen aus der Festkörperpolymerisation des Natrium-2-chlorpropionats in Dichlormethan. Aufgetragen ist die Streuintensität gegen die Partikelgröße.

Anhand der Verteilungsbreite der Kurve lässt sich ablesen, dass in der Suspension Partikel im Größenbereich von etwa 200 nm bis 1000 nm vorliegen. Die mittlere Größe der Partikel, der *z-Average*, beträgt 713 nm bei einem Polydispersitätsindex (PDI) von 0,185. Der PDI ist eine Art Qualitätsfaktor für den *z-Average* und bekräftigt, sofern er unter einem Wert von 0,3 liegt, die Qualität der durchgeführten Messung. Vergleichen wir diese Kurve mit den REM-Aufnahmen aus Abbildung 4.11, so lassen sich die dort gemachten Aussagen bestätigen. Die DLS-Messung in Abbildung 4.12 vermittelt uns ein quantitatives Bild der Größenverteilung der Kristalle aus Abbildung 4.11.

Die gezeigte Auftragung der Streuintensität der Partikel gegen die Partikeldurchmesser berücksichtigt allerdings nicht die Tatsache, dass größere Partikel das eingestrahlte Licht besser streuen als kleine Partikel. Dieser Effekt führt dazu, dass das Streulicht der kleineren Partikel gegebenenfalls nicht mehr erfasst wird. Die Auftragung der Partikelanzahl der streuenden Partikel gegen die Partikeldurchmesser hingegen liefert verlässliche Aussagen über die wirklich vorliegenden Partikelgrößen. Beschreiben beide Kurven letztlich in etwa den gleichen Größenbereich, so ist dies ein weiteres Qualitätsmerkmal für den ermittelten *z-Average* und dessen Aussagekraft. Diese Auftragung der diskutierten DLS-Messung ist in Abbildung 4.13 dargestellt.

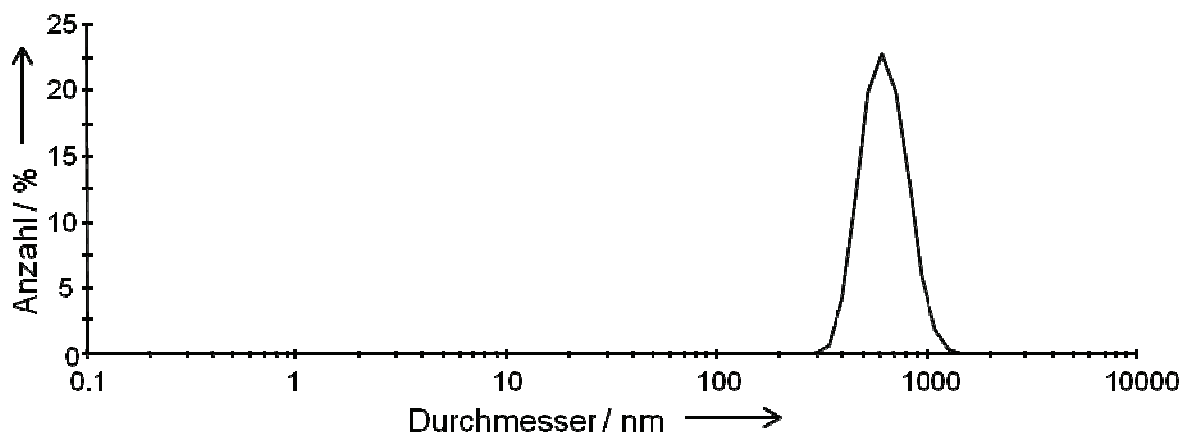


Abbildung 4.13: DLS-Messung einer stabilen Suspension von Natriumchloridkristallen aus der Festkörperpolymerisation des Natrium-2-chlorpropionats in Dichlormethan. Aufgetragen ist die Partikelanzahl gegen die Partikelgröße.

Der Vergleich beider Kurven bestätigt die Gültigkeit der durchgeführten DLS-Messung und die gemachten Aussagen zur Größenverteilung der Partikel. Über die mathematische Auswertung der Kurve in Abbildung 4.13 lässt sich außerdem zeigen, dass etwa 23 % der vermessenen Partikel eine Größe von 615 nm aufweisen und etwa 0,5 % der vorliegenden Partikel in einem Größenbereich von etwa 200-250 nm vorliegen. Es lässt sich zeigen, dass sich durch weitere Zentrifugation für 30-40 min mit etwa 2500 g, der Großteil der Kristalle mit Größen im Bereich von 400-1000 nm abzentrifugieren lässt. In Abbildung 4.14 und Abbildung 4.15 sind die DLS-Messungen des verbliebenen trüben Überstands dargestellt.

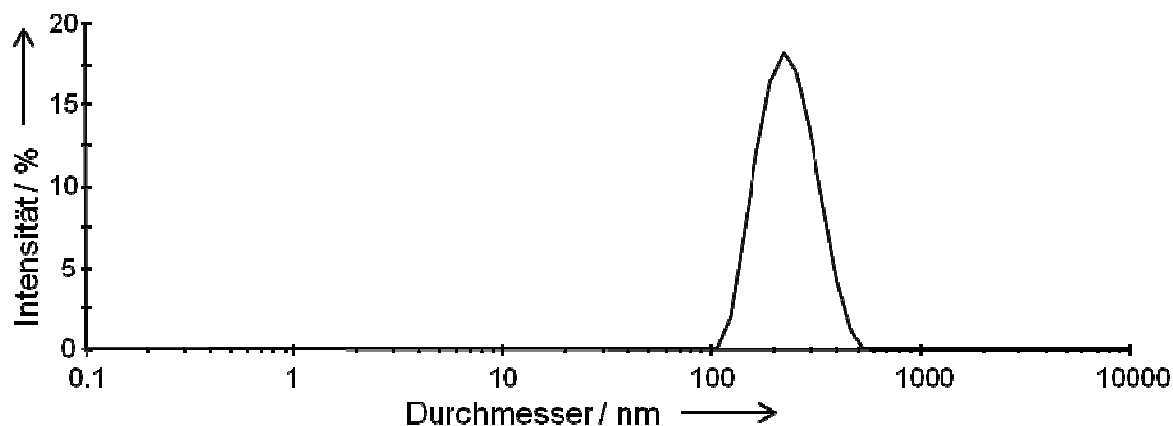


Abbildung 4.14: DLS-Messung der kleinsten Natriumchloridkristalle nach fraktionierender Zentrifugation des isolierten Salzes in Dichlormethan. Aufgetragen ist die Streuintensität gegen die Partikelgröße.

Sowohl in der Auftragung der Streuintensität gegen die Partikelgrößen (Abbildung 4.14), als auch in der Auftragung der Partikelanzahl gegen die Partikelgrößen (Abbildung 4.15) lässt sich eine Größenverteilung der vorliegenden Partikel über einen Bereich von etwa 400 nm erkennen. Die Partikelgrößen liegen zwischen 100 nm und 500 nm und der *z-Average* liefert einen Wert von 218 nm bei einem PDI von 0,094. Die erhaltenen Suspensionen sind über mehrere Wochen stabil, und ein Agglomerieren der Partikel über diesen Zeitraum lässt sich nicht nachweisen. Nach Wochen sedimentierte Partikel lassen sich ohne größeren Aufwand durch einfaches Schütteln der Suspensionen redispergieren. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass ein Redispergieren von einmal vollständig eingetrockneten Rückständen jedoch nicht mehr möglich ist. In diesem Fall scheinen sich die postulierten organischen Schichten auf eine Art und Weise miteinander zu vernetzen, die ein erneutes „Anlösen“ der Partikel durch Dichlormethan verhindert.

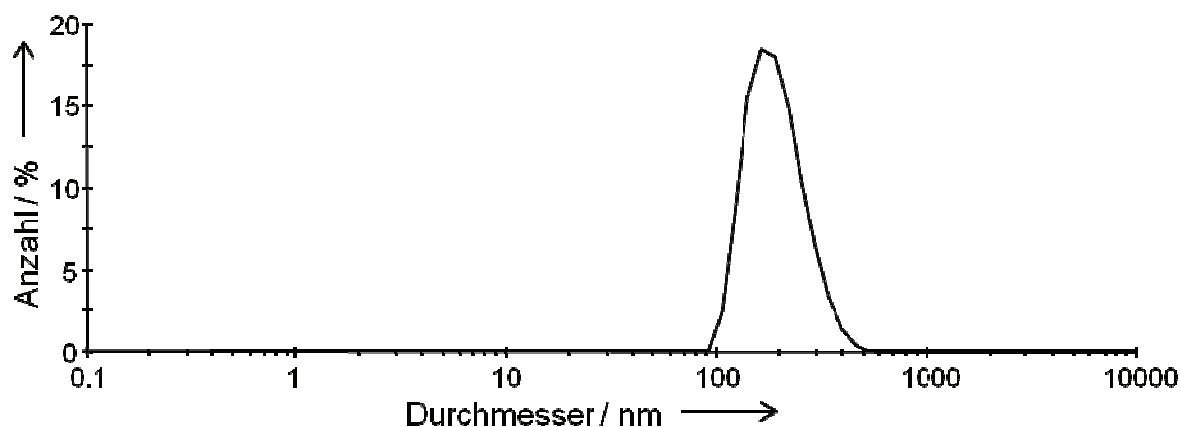


Abbildung 4.15: DLS-Messung der kleinsten Natriumchloridkristalle nach fraktionierender Zentrifugation des isolierten Salzes in Dichlormethan. Aufgetragen ist die Partikelanzahl gegen die Partikelgröße.

In letzter Konsequenz handelt es sich bei der DLS um eine indirekte Methode zur Bestimmung von Partikelgrößen. Streng gültig nur für sphärische Partikel und dazu noch von einer Reihe von Rechenoperationen abhängig, sollten Ergebnisse solcher Messungen durch direkte Analyseverfahren gestützt werden.

Hierzu werden die Partikel der diskutierten Suspensionen im REM charakterisiert (Abbildung 4.16).

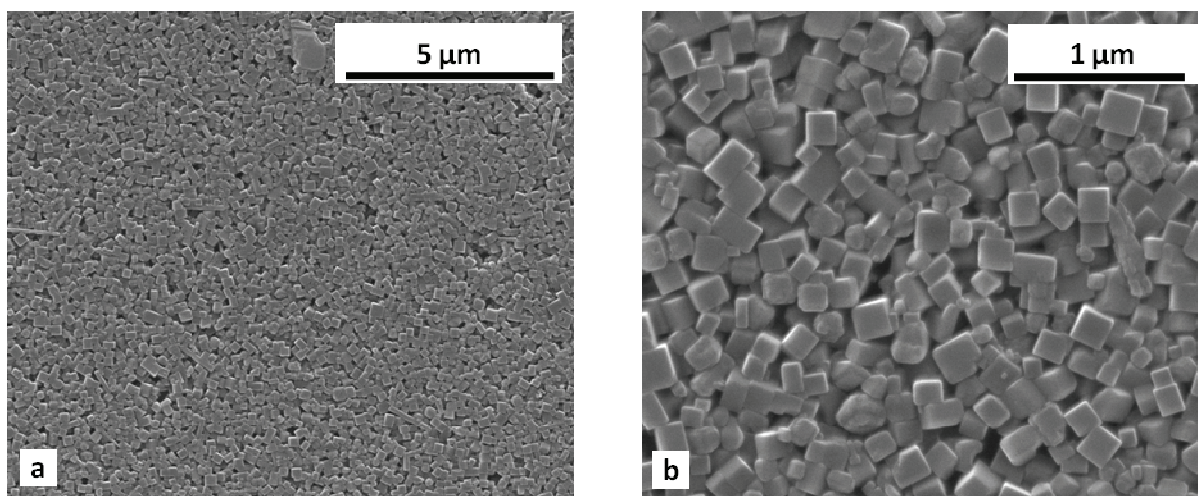


Abbildung 4.16: REM-Aufnahmen der kleinsten isolierbaren Natriumchloridkristalle aus der thermisch initiierten Festkörperpolymerisation von Natrium-2-chlorpropionat nach fraktionierender Zentrifugation.

Die REM-Aufnahmen bestätigen die ermittelten Werte der DLS-Messung bezüglich mittlerer Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung. In Abbildung 4.16a verdeutlicht das Übersichtsbild der vermessenen Probe den monodispersen Charakter über den diskutierten Größenbereich. Auffällig ist die Übereinstimmung beider Analysetechniken. Die DLS gilt, wie bereits erwähnt, streng genommen nur für sphärische Teilchen. In Abbildung 4.16b wird die kubische Struktur der Natriumchloridkristalle deutlich. Darüber hinaus können wir einem Großteil dieser Kristalle eine nahezu perfekte Würfelgeometrie zusprechen. Rotiert ein Würfel schnell genug um seinen eigenen Schwerpunkt, so bildet der Würfel eine Kugel mit dem Durchmesser der Raumdiagonalen ab. Die Kantenlängen der Natriumchloridkristalle liegen im Bereich zwischen 100 nm und 200 nm. Errechnen wir aus diesen Werten die Raumdiagonale des Kubus und damit den Durchmesser einer gedachten Kugel, so gelangen wir in einen Größenbereich von 170-350 nm. Der Vergleich mit der DLS-Kurve in Abbildung 4.15 bestätigt diese Überlegung.

Es bleibt noch zu klären, wie groß der prozentuale Anteil dieser Fraktion der 200 nm großen Partikel im Bezug auf das Gesamtsystem ist. Die Konzentration von Natriumchlorid in der aufgereinigten Suspension beträgt zu Beginn dieser Untersuchungen 56 mg mL^{-1} . Diese ergibt sich aus der zur Polymerisation eingesetzten Menge an Propionat (5 g Natrium-2-chlorpropionat entsprechen 2,3 g Natriumchlorid) und der Aufnahme der resultierenden Reaktionsmischung in 40 mL Dichlormethan. Die Natriumkonzentration der Suspension wird über die Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt und beträgt $0,6 \text{ mg mL}^{-1}$. Dies entspricht einer Natriumchloridkonzentration von $1,5 \text{ mg mL}^{-1}$. Der Massenanteil der kleinsten Natriumchloridkristalle im Bezug zur eingesetzten Menge Natriumchlorid beträgt demnach 2,7 %.

Wir haben also in der vorangegangenen Diskussion eine Syntheseroute zur Darstellung von Natriumchloridkristallen kennengelernt, die sich über einen Größenbereich von etwa 200-1000 nm erstrecken, wobei etwa 2,7 % der Partikel einen Größenbereich von 100-300 nm abdecken und stabile Suspensionen in Dichlormethan bilden.

Wir postulieren darüber hinaus eine organische Schicht aus Polylactid beziehungsweise aus Oligomeren der 2-Hydroxypropionsäure, die auf der Oberfläche der Partikel adsorbiert vorliegt und das Agglomerieren der Partikel verhindert. Zur Charakterisierung der organischen Komponente werden die Natriumchloridkristalle der stabilen Suspensionen durch Zentrifugieren abgetrennt und anschließend über die IR-Spektroskopie analysiert. Das betreffende IR-Spektrum in Abbildung 4.17 zeichnet sich durch ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis aus. Dieses resultiert aus dem geringen Massenanteil der organischen Komponente in der untersuchten Probe der isolierten Natriumchloridkristalle aus Abbildung 4.16.

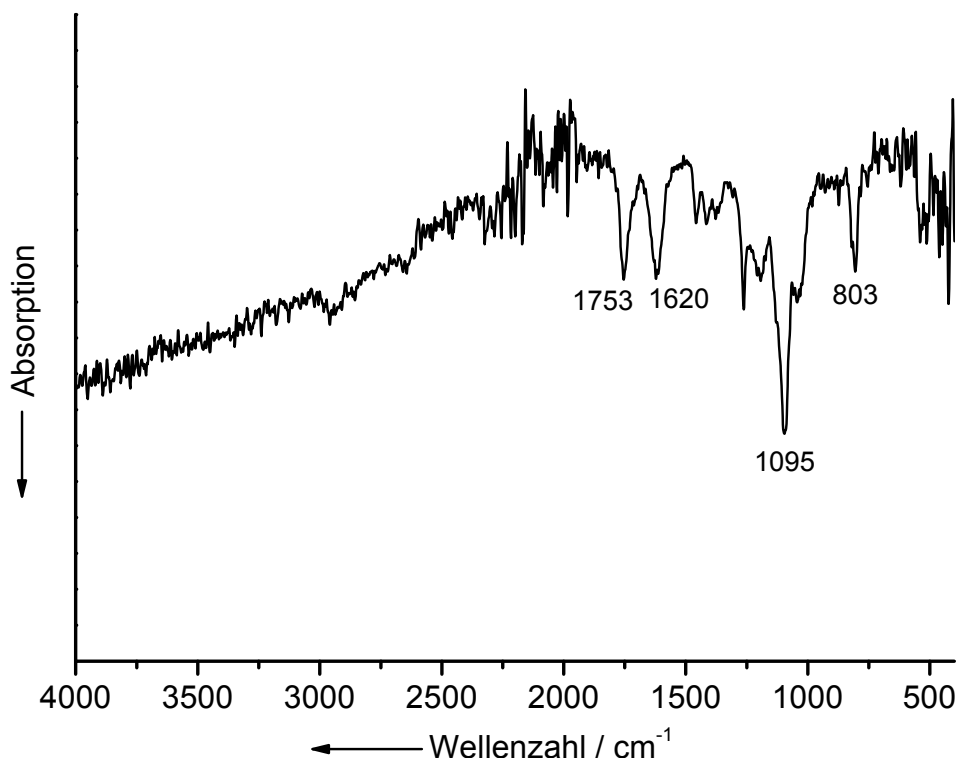


Abbildung 4.17: IR-Spektrum der Natriumchloridkristalle aus Abbildung 4.16. Das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis des Spektrums resultiert aus dem geringen Massenanteil der organischen Komponente in der analysierten Probe.

Das IR-Spektrum zeigt, dass es sich bei der organischen Komponente vermutlich um Oligomere der 2-Hydroxypropionsäure handelt. Im IR-Spektrum lässt sich neben der Absorptionsbande der Esterfunktion bei 1754 cm^{-1} die Absorptionsbande der Carboxylatfunktion bei 1622 cm^{-1} nachweisen. Die Banden treten im Spektrum in etwa mit der gleichen Intensität auf. Die Anzahl der Endgruppen des Polykondensationsproduktes (Carboxylatfunktion) unterscheidet sich demnach nicht wesentlich von der Anzahl der Esterfunktionen. Dies spricht für die Anwesenheit niedermolekularer Oligomere. Die starke Absorptionsbande bei 1095 cm^{-1} liegt in dem Bereich, der für C-O-Streckschwingungen üblich ist ($1050\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$). Die schlechte Auflösung dieser Bande und die Anzahl der benachbarten Banden sprechen ebenfalls für die Anwesenheit eines Produktgemisches aus Oligomeren. Im IR-Spektrum tritt eine weitere charakteristische Absorptionsbande für die C-Cl-Bindung der Endgruppe der Oligomere bei 801 cm^{-1} auf.

Zur quantitativen Bestimmung des Massenanteils dieser Schicht bietet sich die Thermogravimetrie an. TG-Messungen der aufgereinigten Natriumchloridkristalle aus Abbildung 4.11 in einer Sauerstoffatmosphäre zeigen, dass über einen Temperaturbereich von 100 °C bis 320 °C ein Massenverlust von etwa 1,6 % zu verzeichnen ist. Bis zu einer Temperatur von 700 °C tritt ein weiterer Massenverlust von etwa 0,9 % ein. In der Summe können wir also davon ausgehen, dass der Massenanteil der organischen Schicht auf den Partikeln etwa 2,5 % beträgt.

Es stellt sich nun die Frage, ob wir eine Methode entwickelt haben, über die wir die kleinstmöglichen Natriumchloridkristalle der Festkörperpolymerisation des Natrium-2-chlorpropionats erhalten. Der Theorie der Ostwald-Reifung zur Folge ist dies vermutlich nicht der Fall. Es stellt sich also darüber hinaus die Frage, mit welcher Methode wir den Wachstumsprozess zu einem bestimmten Zeitpunkt gewissermaßen einfrieren und beobachten können. Im Grunde bieten sich hierfür ein Vielzahl von temperaturlösten Analysemethoden an. Im Bereich der Festkörperchemie gewinnen Verfahren wie die temperaturlöste Röntgenbeugung oder die temperaturlösten Mikroskopie- und Spektroskopiemethoden immer mehr an Bedeutung.^[131-133]

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, wie sich die dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC) mit der Rasterelektronenmikroskopie (REM) kombinieren lässt, um die bislang untersuchte Reaktion mit der vorgestellten Theorie, einem darauf basierendem Synthesekonzept und schließlich der praktischen Anwendung in Einklang zu bringen. Das Ziel bestand darin, das Natrium-2-chlorpropionat in der DSC verschiedenen Temperaturprogrammen zu unterwerfen und die resultierenden Reaktionsmischungen anschließend im Hinblick auf die gebildeten Natriumchloridkristalle im REM zu untersuchen. Das Resultat dieser Untersuchungen ist eine Temperaturführung für die Polymerisation des Salzes, die zu Natriumchloridkristallen führt, die kleiner als 200 nm sind.

Hierzu wurde eine Probe des Natrium-2-chlorpropionats mit einer Heizrate von 1 K min^{-1} auf 145 °C erhitzt und für eine Stunde bei dieser Temperatur belassen. Nach Abkühlung des Tiegels wurde dieser geöffnet, die Reaktionsmischung in Dichlormethan aufgenommen und die Phasen durch Zentrifugation getrennt. Der resultierende Rückstand wurde anschließend im REM untersucht (Abbildung 4.18).

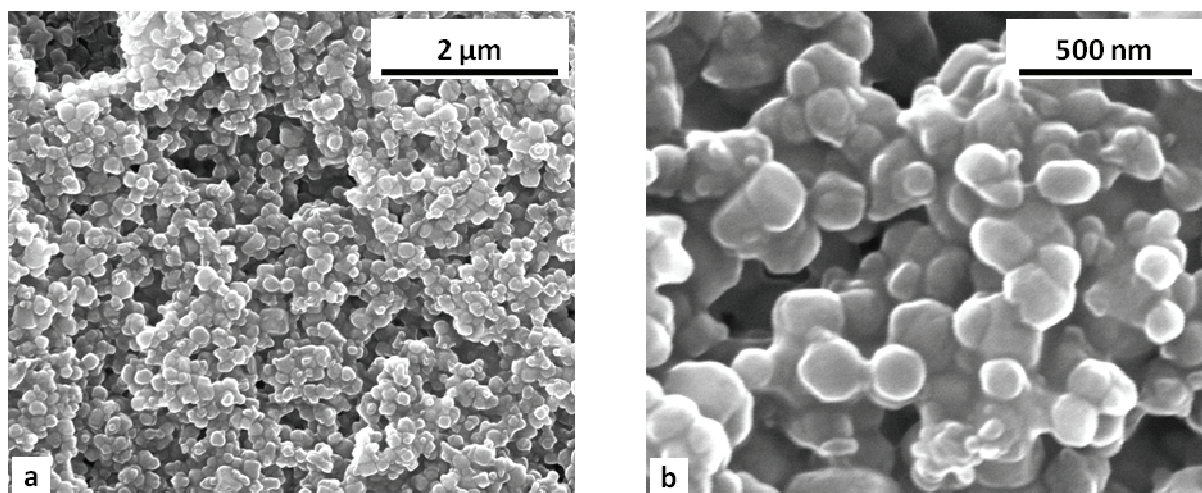


Abbildung 4.18: REM-Aufnahmen isolierter Natriumchloridkristalle aus der thermisch initiierten Festkörperpolymerisation von Natrium-2-chlorpropionat innerhalb eines DSC-Experiments, in dem das Salz für eine Stunde bei 145 °C polymerisiert wurde.

Die REM-Aufnahmen zeigen eine relativ monodisperse Größenverteilung der Partikel im Bereich von 100-200 nm. Im Gegensatz zu den bisher gezeigten Partikeln fällt auf, dass es sich hier nun um eher sphärische Partikel handelt. In den REM-Aufnahmen sind die Konturen der Partikel unscharf und verschwommen. Dies deutet darauf hin, dass die Partikel von einer Schicht aus organischer Materie umgeben sind. Die tatsächliche Geometrie kann also im REM nicht zweifelsfrei geklärt werden. Die Partikel lassen sich darüber hinaus nicht dispergieren. Die Vermessung der Partikel in der DLS ist daher nicht möglich. Vermutlich führt die anhaftende organische Schicht zu stark agglomerierten Teilchen und verhindert somit die Darstellung einer stabilen Suspension. Infolge der geringen Materialmengen muss hier auf eine weitere Analyse der Partikel über die Röntgenbeugung verzichtet werden.

Da das Massenverhältnis von Natrium zu Chlor im Natrium-2-chlorpropionat das gleiche ist wie im Natriumchlorid, lassen sich auch über die EDX-Analyse der gezeigten Partikel keine Aussagen über ihre Zusammensetzung machen.

Abschließend stellt sich die Frage, ob sich dieses Experiment auf die praktische Umsetzung von makroskopischen Mengen des Salzes übertragen lässt. Hierzu werden etwa zwei Gramm des Natrium-2-chlorpropionats unter vergleichbaren Bedingungen polymerisiert. Das Salz wird wie zuvor beschrieben in einem Glaskolben am Rotationsverdampfer heftig vermischt und direkt bei 145 °C für eine Stunde polymerisiert. Die resultierende Reaktionsmischung wird in Dichlormethan aufgenommen und die Phasen durch Zentrifugation getrennt. Hierbei zeigt sich erneut, dass der Rückstand aus stark agglomerierten Teilchen besteht, die sich nicht ohne weiteres dispergieren lassen. Der Rückstand wird ebenso wie der Rückstand des DSC-Experiments nach der ersten Zentrifugation im REM untersucht (Abbildung 4.19).

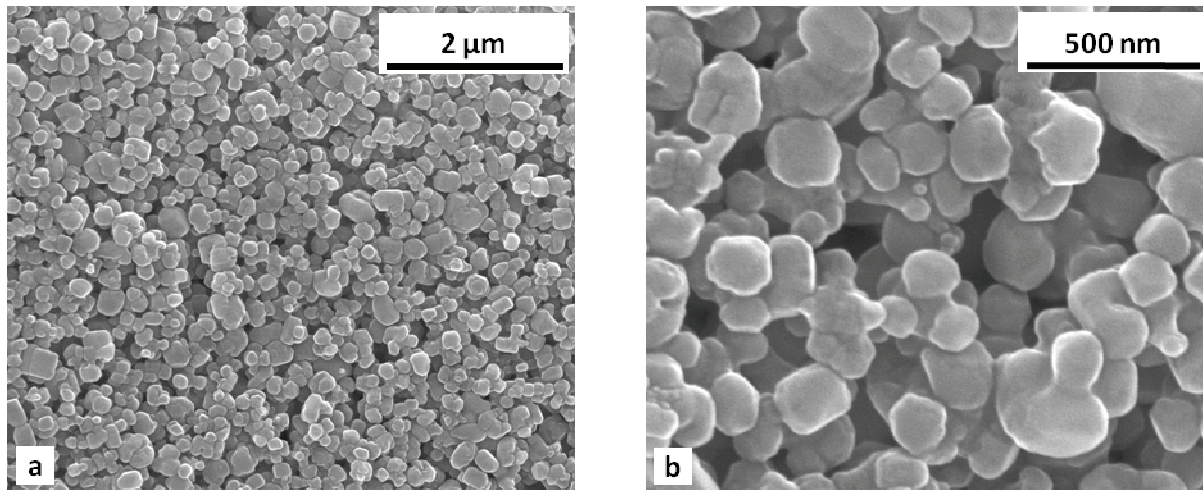


Abbildung 4.19: REM-Aufnahmen isolierter Natriumchloridkristalle aus der thermisch initiierten Festkörperpolymerisation von Natrium-2-chlorpropionat nach Erhitzen des Salzes auf 145 °C über einen Zeitraum von einer Stunde.

Ein Vergleich der REM-Bilder bestätigt zunächst den gelungenen Transfer des DSC-Experiments in den präparativen Maßstab. Die Partikel ähneln in Größe und Form denen aus dem DSC-Experiment.

Die weichen, verschwommenen Konturen der Partikel lassen auch hier vermuten, dass die Partikel von einer organischen Schicht umgeben sind. Die Charakterisierung der vorliegenden Partikel gelingt über die Röntgenbeugung (Abbildung 4.20).

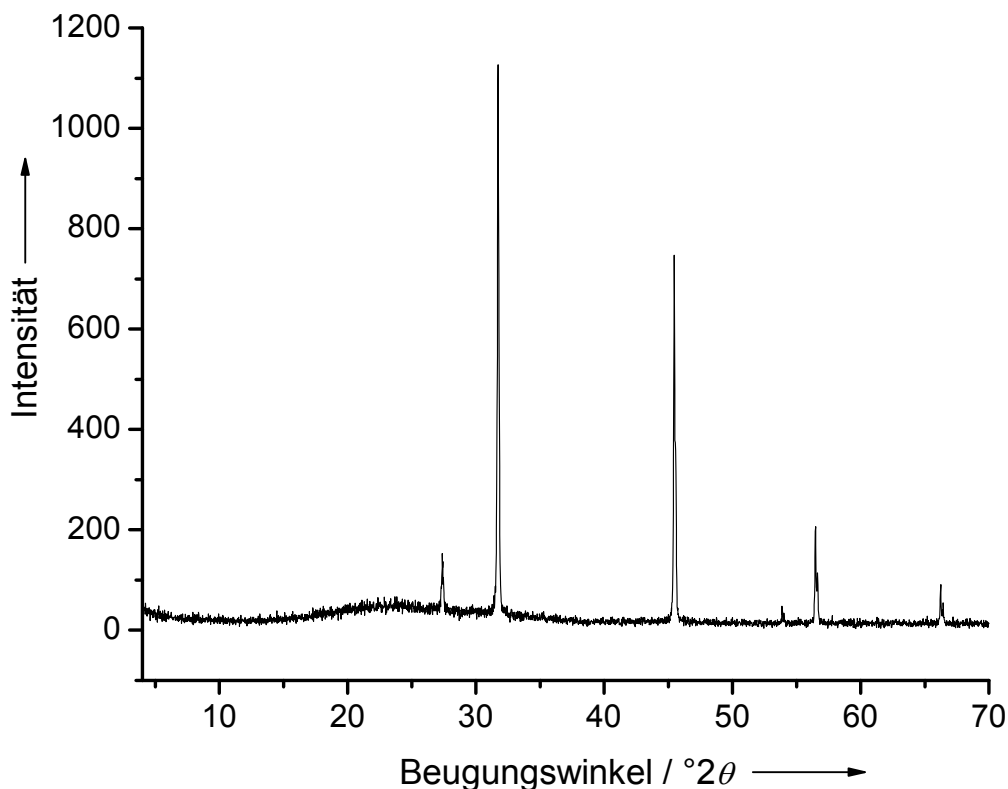


Abbildung 4.20: Röntgenpulverdiffraktogramm der Partikel aus Abbildung 4.19.

Das Diffraktogramm der untersuchten Partikel belegt zwei Dinge. Erstens handelt es sich bei den synthetisierten und im REM analysierten Partikeln um kristallines Natriumchlorid. Zweitens beweist dieses Diffraktogramm die vollständige Umsetzung des Natrium-2-chlorpropionats, da im Diffraktogramm keine Beugungsreflexe des Edukts auftreten. Bei der organischen Komponente der Reaktionsmischung handelt es sich demnach erneut um Oligomere der 2-Hydroxypropionsäure.

4.1.2.3 Kaliumchlorid aus der thermisch initiierten Polykondensation des Kalium-2-chlorpropionats

Um die Datenbasis zur Kristallgrößenverteilung der Alkalimetallhalogenide aus der festkörperchemischen Polymerisationsreaktion der Alkalimetallhalogen-2-propionate zu vergrößern, wurde ein weiterer Vertreter dieser Salze untersucht. In den vorangegangenen Kapiteln haben wir gesehen, in welchem Maße sich die Temperaturführung bei der Polymerisation auf die Kristallgrößenverteilung der resultierenden Natriumchloridkristalle auswirkt. Es stellt sich die Frage, ob sich dieser Effekt noch gezielter nutzen lässt, indem wir ein reaktiveres Salz bei dementsprechend kleineren Temperaturen polymerisieren. Betrachten wir hierzu das nächst höhere Alkalimetall-2-chlorpropionat und dessen thermische Reaktivität. In Abbildung 4.21 ist das DSC-Thermogramm des Kalium-2-chlorpropionats dargestellt. Im Vergleich zum Natriumsalz zeichnet sich die Kaliumverbindung durch eine niedrigere Onsettemperatur und eine höhere Reaktionsenthalpie aus.

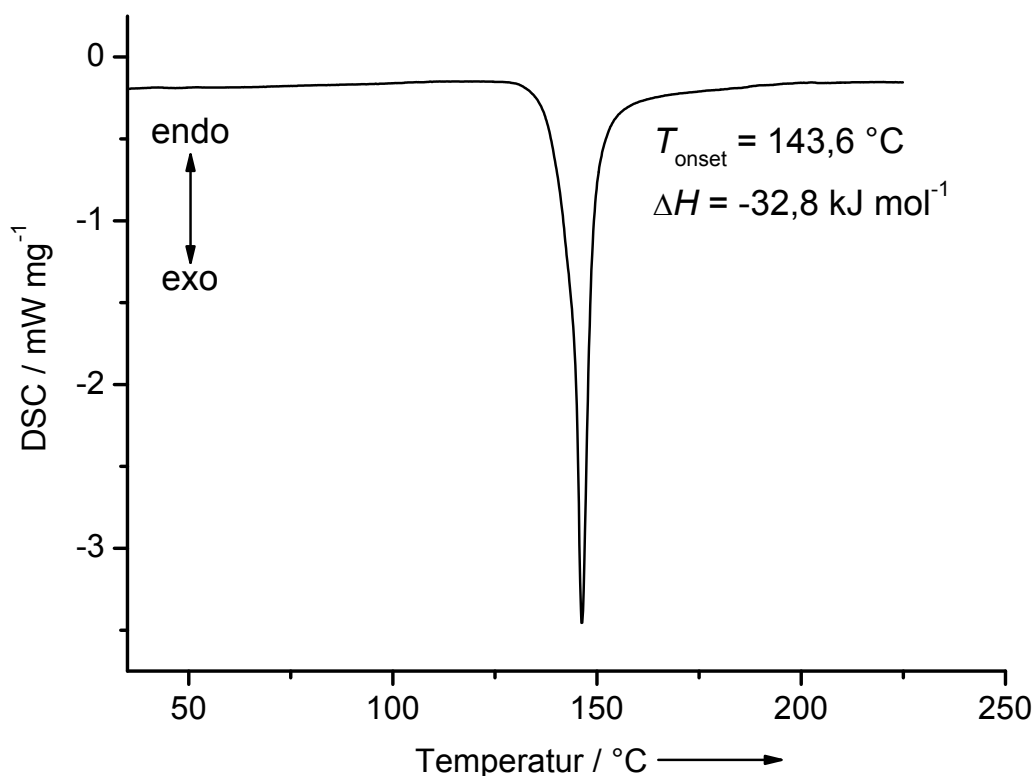


Abbildung 4.21: DSC-Thermogramm des Kalium-2-chlorpropionats ($\beta = 5\text{ K min}^{-1}$).

Auch anhand dieser DSC-Kurve lässt sich ablesen, dass die Polymerisationsreaktion bereits etwa 10-15 K unterhalb der ermittelten Onsettemperatur beginnt. Da die Wahl der jeweiligen Temperaturführung und die Isolierung der Natriumchloridkristalle in Kapitel 4.1.2.2 sehr detailliert beschrieben wurden, beschränken wir uns in der nun folgenden Diskussion auf die grundlegenden Beobachtungen.

Bei der Umsetzung von präparativ relevanten Mengen des Kaliumsalzes der 2-Chlorpropionsäure zeigt sich, dass diese Verbindung bereits in einem Temperaturbereich von 130-135 °C vollständig polymerisiert. Die Umsetzung ist hierbei unabhängig davon, mit welchen Heizraten wir uns an die ermittelte Onsettemperatur annähern. Dieser Umstand ist auf die im Vergleich zum Natriumsalz höhere Reaktionsenthalpie der Polymerisation zurückzuführen. Der Einfluss der gewählten Temperaturführung auf die resultierenden Kristallgrößen und -formen dieses Systems ist bemerkenswert. Ein schnelles Aufheizen des Salzes bis hin zur ermittelten Onsettemperatur führt zu einer polydispersen Mischung aus kubischen, oktaedrischen und nahezu sphärischen Kristallen im Submikrometerbereich (siehe Abbildung 4.22).

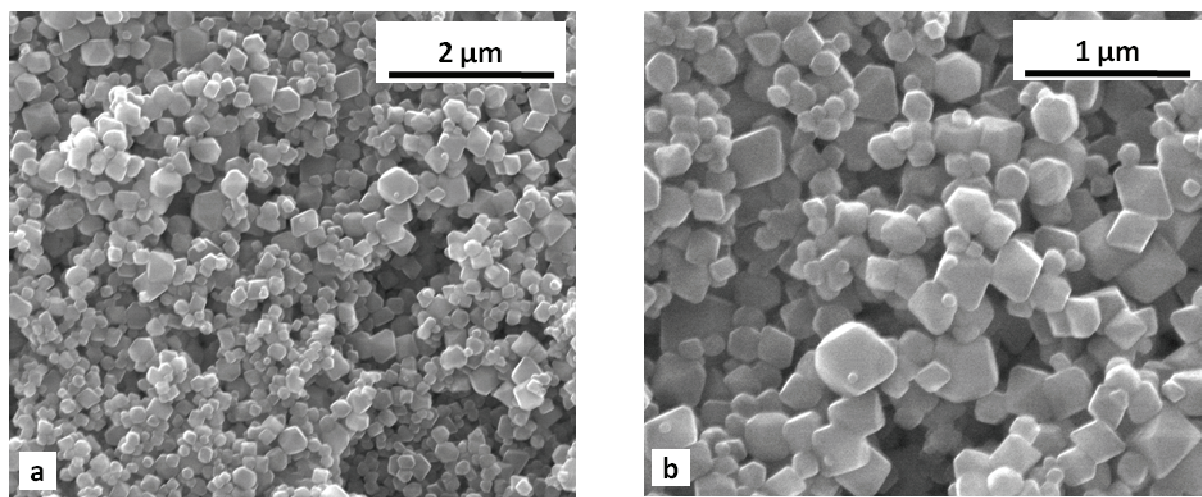


Abbildung 4.22: REM-Aufnahmen von Kaliumchloridkristallen aus der Umsetzung des Kalium-2-halogenpropionats nach schnellem Erhitzen des Salzes auf 143 °C.

In Abbildung 4.22a ist gut zu erkennen, dass die durchschnittliche Größe der Kristalle fast durchgehend unterhalb von 500 nm liegt. In der Literatur wird für die Größe der eliminierten Kristalle ein Wert von über 1 μm angegeben. In Abbildung 4.22b sind darüber hinaus deutlich die verschiedenen Kristallformen zu erkennen. Für Kaliumchlorid lässt sich neben der hexaedrischen auch die oktaedrische Morphologie beobachten, wobei die oktaedrische Form die Ausnahme bildet. Bei den nahezu sphärischen Partikeln handelt es sich um Partikel mit einer kuboktaedrischen Geometrie, deren Kanten bei dieser Vergrößerung nicht richtig aufgelöst werden. Da sich die resultierenden Systeme nicht in hinreichend stabile Suspensionen überführen lassen, ist eine weitere Auftrennung der Partikel in unterschiedliche Größenfraktionen nicht möglich. Es ist davon auszugehen, dass die Kristalle nicht isoliert vorliegen und eher stark verwachsene Agglomerate bilden.

Wird die Polymerisation hingegen durch langsames Erhitzen der Salze bis auf eine Temperatur von etwa 135 °C durchgeführt, so finden sich unter den resultierenden Kristallen nur noch wenige, die von der kubischen Struktur abweichen (Abbildung 4.23).

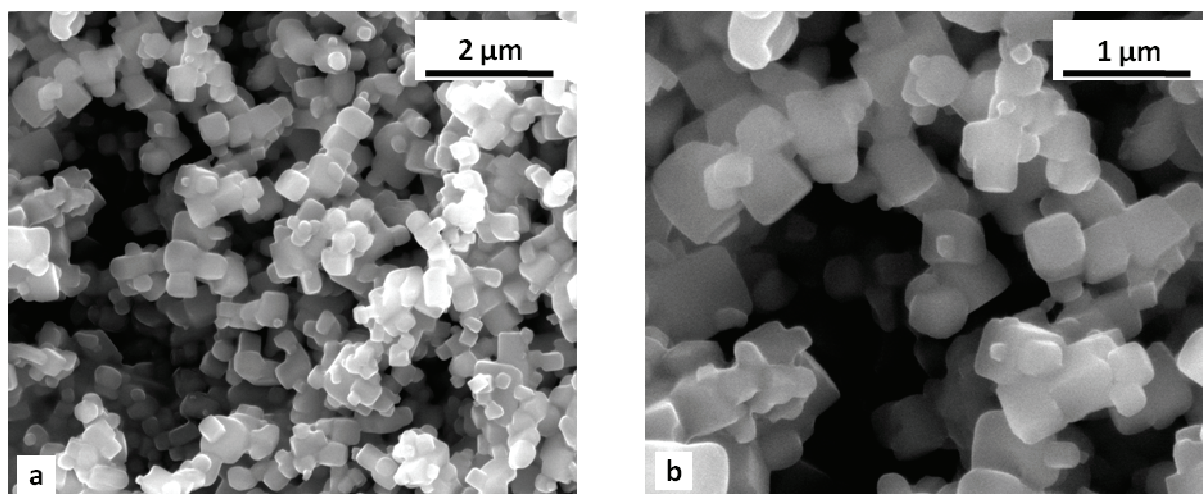


Abbildung 4.23: REM-Aufnahmen von Kaliumchloridkristallen aus der Polymerisation des Kalium-2-halogenpropionats nach langsamem Erhitzen des Salzes auf 135 °C.

Die Kristallgrößenverteilung erstreckt sich wiederum über einen Bereich von wenigen hundert Nanometern. Die isolierten Kristalle lassen sich in Dichlormethan redispergieren, und die erhaltenen Suspensionen sind über die Zeit betrachtet stabiler als die vergleichbaren Suspensionen der Natriumchloridkristalle. Diese Beobachtung lässt sich allerdings rein physikalisch durch die unterschiedlichen Dichten der Salze erklären und gibt keinen Hinweis auf eine insgesamt kleinere Partikelgrößenverteilung. Die Dichte von Natriumchlorid beträgt $2,16 \text{ g cm}^{-3}$ und die von Kaliumchlorid $1,98 \text{ g cm}^{-3}$. Die geringere Dichte des Kaliumchlorids hat dementsprechend eine langsamere Sedimentation der Kristalle in Dichlormethan ($\rho = 1,33 \text{ g cm}^{-3}$) zur Folge. Bestimmen wir die Partikelgrößenverteilung der Suspension in der DLS so ergibt sich für den *z-Average* ein Wert von 386 nm bei einem PDI von 0,196. Die zugehörigen DLS-Kurven sind in Abbildung 4.24 zu sehen.

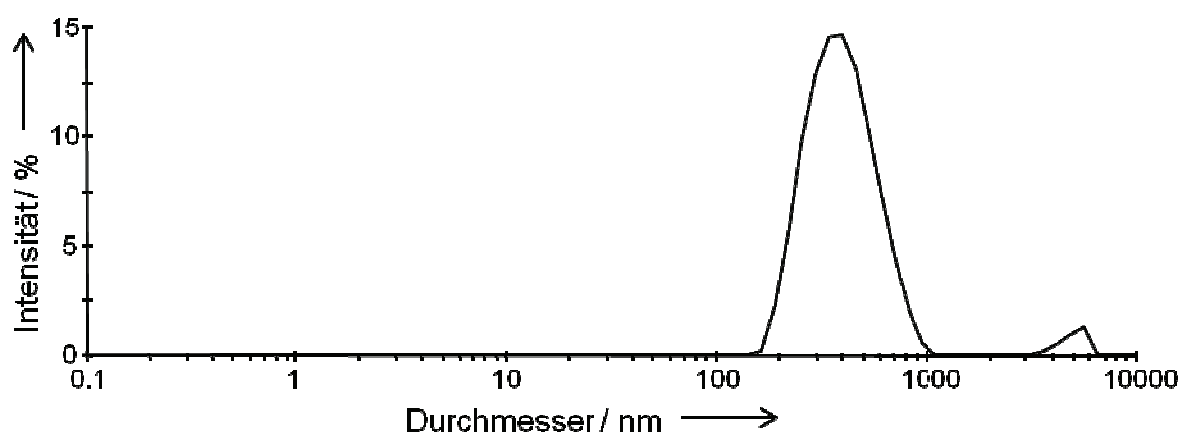


Abbildung 4.24: DLS-Messung einer stabilen Suspension von Kaliumchloridkristallen aus der Festkörperpolymerisation des Kalium-2-chlorpropionats in Dichlormethan. Aufgetragen ist die Streuintensität gegen die Partikelgröße.

Die Partikelgrößenverteilung erstreckt sich über einen Bereich von etwa 150 nm-1000 nm. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Analyse der REM-Bilder in Abbildung 4.23. Im Vergleich zur Analyse der DLS-Kurve lassen sich in den REM-Bildern allerdings kaum diskrete Partikel mit Größen im Bereich von 1000 nm erkennen. Dies spricht dafür, dass ein Teil der Partikel, die in den REM-Aufnahmen scheinbar miteinander verwachsen sind, tatsächlich

agglomeriert vorliegt. Über die mathematische Auswertung der Auftragung der Partikelanzahl gegen die Partikelgrößen (Abbildung 4.25) lässt sich zeigen, dass die agglomerierten Partikel im Bereich von etwa 700-1000 nm etwa 2-3 % der Probe ausmachen.

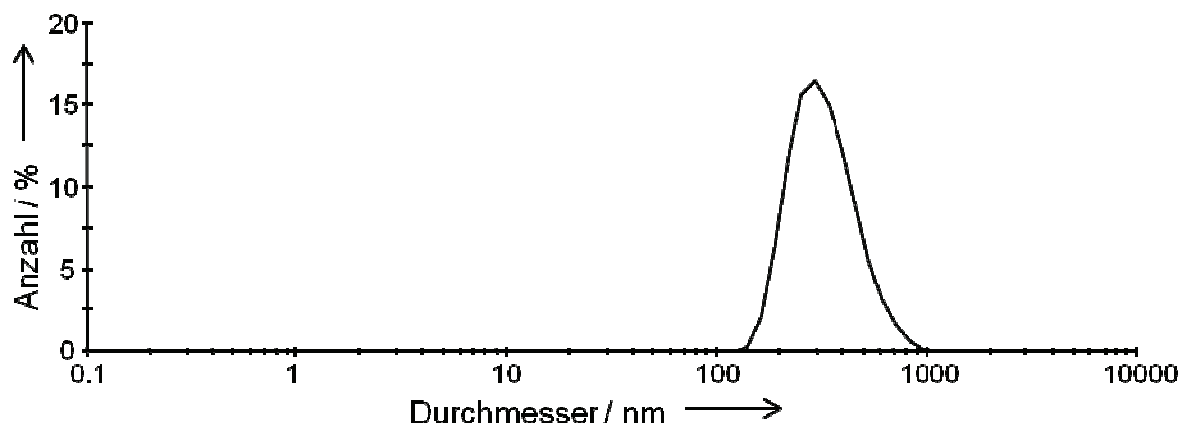


Abbildung 4.25: DLS-Messung einer stabilen Suspension von Kaliumchloridkristallen aus der Festkörperpolymerisation des Kalium-2-chlorpropionats in Dichlormethan. Aufgetragen ist die Partikelanzahl gegen die Partikelgröße.

Zentrifugieren wir die Suspension über einen Zeitraum von 30 min mit 2500 g, so erhalten wir in den Überständen langzeitstabile Suspensionen mit Partikelgrößen im Bereich von 100-400 nm. Die DLS-Messung einer solchen Suspension ist in Abbildung 4.26 abgebildet. Der *z-Average* liegt bei 195 nm mit einem PDI von 0,033.

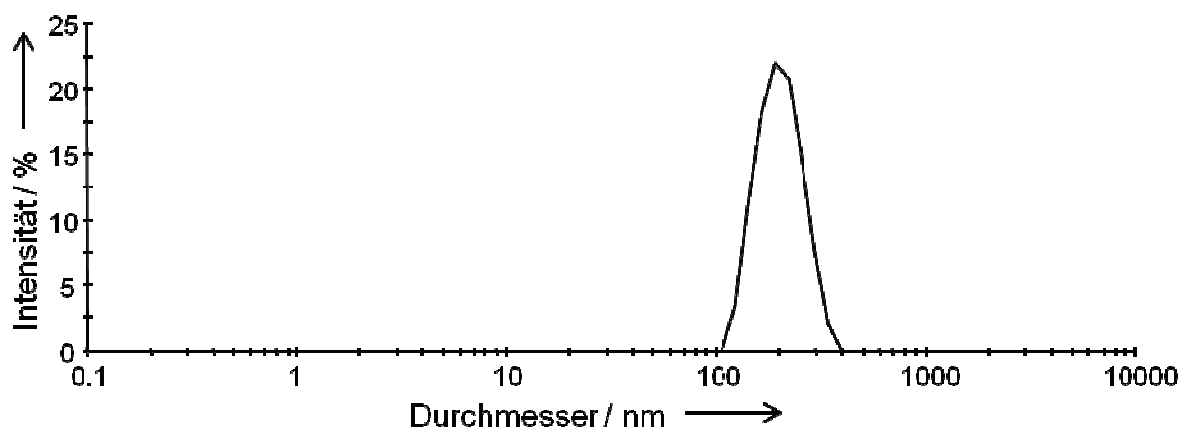


Abbildung 4.26: DLS-Messung der kleinsten Kaliumchloridkristalle aus der Festkörperpolymerisation des Kalium-2-chlorpropionats. Aufgetragen ist die Streuintensität gegen die Partikelgröße.

Vergleichen wir auch diese Auftragung der DLS-Messung noch mit der Auftragung der Partikelgrößenverteilung gegen die Partikelanzahl in Abbildung 4.27, so stellen wir fest, dass beide Kurven in etwa den gleichen Größenbereich für die Partikelgrößenverteilung ergeben.

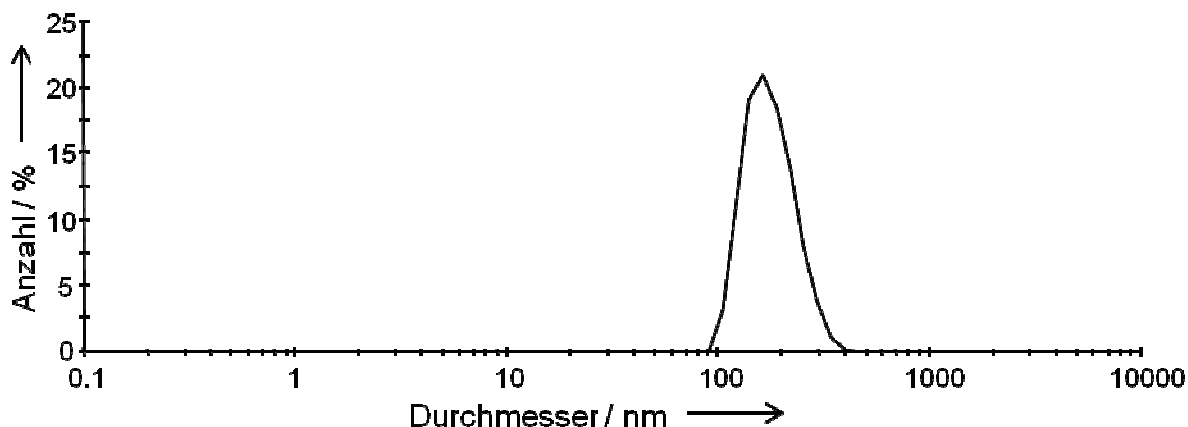


Abbildung 4.27: DLS-Messung der kleinsten Kaliumchloridkristalle aus der Festkörperpolymerisation des Kalium-2-chlorpropionats. Aufgetragen ist die Partikelanzahl gegen die Partikelgröße.

Aus beiden DLS-Kurven zusammen lässt sich ablesen, dass der Großteil der Partikel kleiner als 300 nm ist. Betrachten wir hierzu abschließend die zugehörigen REM-Aufnahmen (Abbildung 4.28).

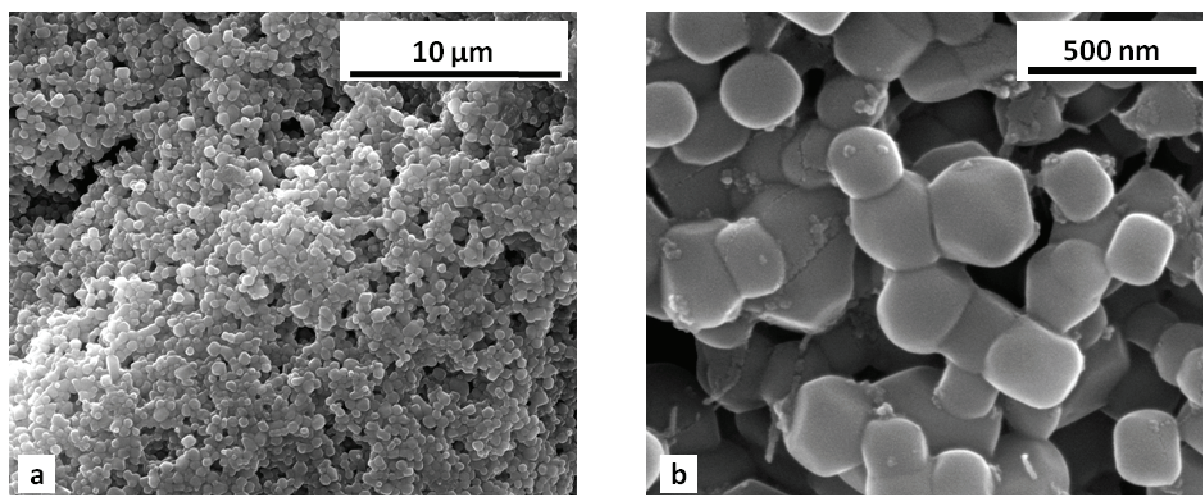


Abbildung 4.28: REM-Aufnahmen der kleinsten zu isolierenden Kaliumchloridkristalle aus der thermisch initiierten Festkörperpolymerisation von Kalium-2-chlorpropionat.

Wie wir anhand der gezeigten REM-Bilder ablesen können, liegen die Partikel exakt in dem Größenbereich, den die DLS Kurven abdecken. Die Form der Partikel variiert zwischen nahezu sphärisch und oktaedrisch. Die nahezu sphärischen Partikel beschreiben aber wohl eher einen Kuboktaeder, also den Kubus mit gekappten Würfecken. Betrachten wir Abbildung 4.28b etwas genauer, so lassen sich hier einige Kristalle erkennen, die dicht aneinander liegen und scheinbar agglomeriert vorliegen. Es stellt sich die Frage, warum diese Agglomerate in der DLS nicht erfasst werden. Erklären lässt sich dies durch eine EDX-Analyse der eingetrockneten und im REM analysierten Kristalle. Ein Übersichtsbild der isolierten Kristalle und die dazugehörige EDX-Analyse sind in Abbildung 4.29 dargestellt.

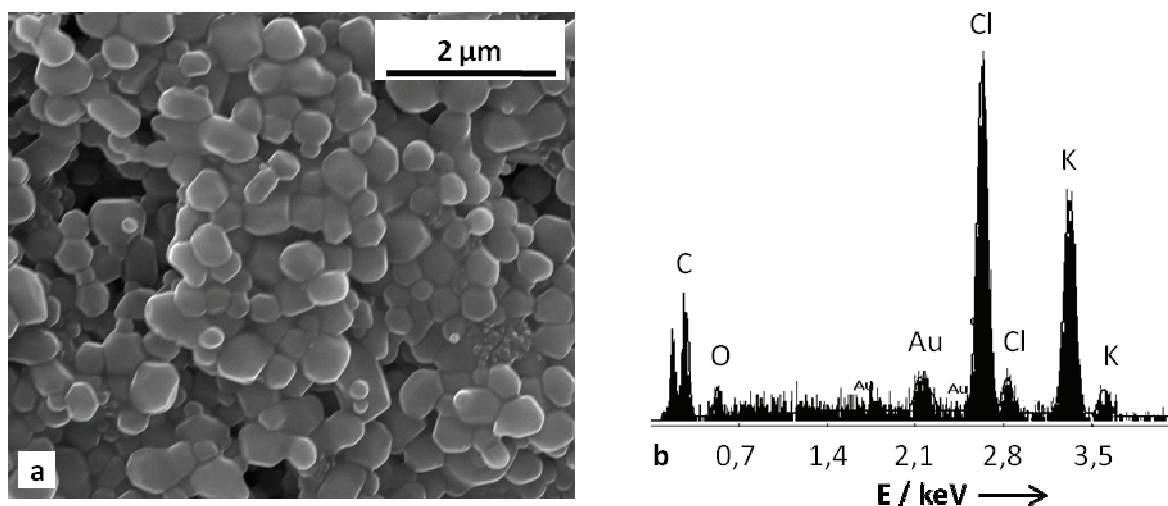


Abbildung 4.29: REM-Aufnahme der isolierten Kaliumchloridkristalle (a) und EDX-Analyse des gezeigten Bildausschnitts (b).

Die weichen Konturen der Kristalle deuten darauf hin, dass diese von einer organischen Schicht umgeben sind. Wie die EDX-Analyse der Kristalle zeigt, sind in der Suspension noch Reste an Kohlenstoff und Sauerstoff enthalten. Die quantitative Analyse des EDX-Spektrums liefert folgende Ergebnisse. Der Massenanteil an Kalium in der Probe beträgt 32,3 % und der Massenanteil an Chlor 31,0 %. Das Massenverhältnis von Kalium zu Chlor entspricht also in etwa dem theoretischen Verhältnis der Elemente im Kaliumchlorid (1:0,9). Der

Massenanteil an Kohlenstoff in der Probe beträgt laut EDX etwa 30 % und entspricht im Bezug zum prozentualen Massenanteil an Sauerstoff (5,9 %) keinem der denkbaren organischen Reaktionsprodukte. Der hohe Massenanteil an Kohlenstoff lässt sich als Messartefakt infolge der Probenpräparation deuten. Hierfür wurde das Salz auf einem beidseitig klebenden Kohlepad fixiert und im REM analysiert. Der hohe Restanteil an Sauerstoff in der Probe hingegen lässt sich durch organische Reaktions- oder Pyrolyseprodukte erklären. Da sich dieser organische Rest auch durch weitere Extraktion mit Dichlormethan nicht entfernen lässt und darüber hinaus offensichtlich das Agglomerieren der Kristalle verhindert, vermuten wir, dass es sich hierbei um Oligomere der 2-Hydroxypropionsäure handelt, die fest auf der Oberfläche der Kristalle haften (siehe Kapitel 4.1.2.2). Die Suspensionen sind über mehrere Wochen stabil und lassen sich auch nach der Sedimentation der Kristalle wieder redispergieren.

Gemäß der Ausführungen in Kapitel 4.1.2.2 lassen sich die Oligomere der 2-Hydroxypropionsäure über die Analyse der isolierten Kristalle in der IR-Spektroskopie nachweisen. Das zugehörige IR-Spektrum ist in Abbildung 4.30 dargestellt. In dem gezeigten IR-Spektrum treten neben der Absorptionsbande der Esterfunktion bei 1755 cm^{-1} auch die charakteristischen Absorptionsbanden der Endgruppen der Oligomere auf. Hierbei handelt es sich um die Carboxylatbande bei etwa 1609 cm^{-1} und die Absorptionsbande der C-Cl-Bindung bei etwa 802 cm^{-1} . Die starke Absorptionsbande bei 1092 cm^{-1} ist den C-O-Streckschwingungen der denkbaren Reaktionsprodukte zuzuordnen. Die schlecht aufgelöste und dementsprechend breite Absorptionsbande spricht auch in diesem Fall für ein Produktgemisch aus niedermolekularen Oligomeren der 2-Hydroxypropionsäure.

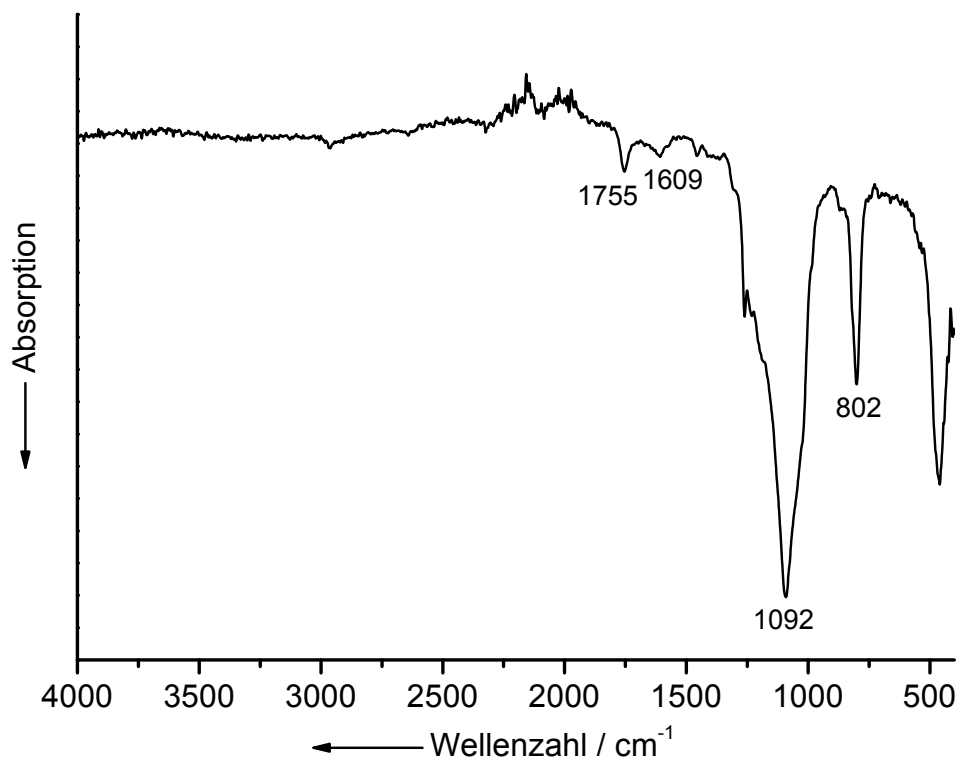


Abbildung 4.30: IR-Spektrum der Kaliumchloridkristalle aus Abbildung 4.28. Das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis des Spektrums resultiert aus dem geringen Massenanteil der organischen Komponente in der analysierten Probe.

Der Massenanteil der Kaliumchloridkristalle in den stabilen Suspensionen bezogen auf die eingesetzten Mengen an Kalium-2-chlorpropionat liegt im Bereich von 2-3 %. Dieser Wert errechnet sich wie folgt. Die Konzentration von Kaliumchlorid in der Suspension beträgt zu Beginn dieser Untersuchungen 52 mg mL^{-1} . Diese ergibt sich aus der zur Polymerisation eingesetzten Menge an Propionat (5,1 g Kalium-2-chlorpropionat entsprechen 2,6 g Kaliumchlorid) und der Aufnahme der resultierenden Reaktionsmischung in 50 mL Dichlormethan. Die Kaliumkonzentration in der Suspension wird über die Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt und beträgt $0,7 \text{ mg mL}^{-1}$. Dies entspricht einer Kaliumchloridkonzentration von $1,33 \text{ mg mL}^{-1}$. Die Ausbeute der kleinsten Kaliumchloridkristalle im Bezug zur eingesetzten Menge Kaliumchlorid beträgt 2,6 %.

4.1.2.4 Die thermisch initiierte Polymerisation in Dispersion

Frühere Arbeiten auf dem Gebiet der Festkörperpolymerisation von Metallhalogencarboxylaten beschäftigten sich mit der Durchführung der Reaktion in hochsiedenden Nichtlösemitteln oder Wirbelschichtreaktoren.^[134]

Innerhalb solcher Systeme sollte die Abfuhr der entstehenden Reaktionswärme um ein Vielfaches erleichtert werden. Im Fokus jener Arbeiten stand der Versuch, die durchschnittlichen Kettenlängen der gebildeten Polyester gegen ein Maximum zu führen. Die verbesserte Wärmeabfuhr sollte hierbei die Entstehung auftretender Temperaturspitzen und somit die zur Kettenspaltung des Polyesters führende Pyrolyse verhindern. In dieser Arbeit wurde hingegen versucht, sich diese Synthesestrategie zur Erzeugung möglichst kleiner Kristallgrößen der eliminierten Alkalimetallhalogenide zu Nutze zu machen. Wie wir den Ausführungen der vorangegangenen Kapitel entnehmen können, hat die Temperaturführung bei der thermisch initiierten Festkörperreaktion der Alkalimetallhalogencarboxylate einen großen Einfluss auf die resultierenden Kristallgrößen und Kristallformen der eliminierten Alkalimetallhalogenide.

Innerhalb der vorliegenden Arbeit wurden demnach Versuche zur thermisch initiierten Festkörperpolymerisation des Kalium-2-chlorpropionats in einem hochsiedenden Nichtlösemittel durchgeführt. Hierzu wird das Salz zunächst in fein gemörserter Form mit einem Ultra-Turrax-Rührer in absolutiertem Mesitylen dispergiert. Der Siedepunkt von Mesitylen beträgt 165 °C und die Polykondensationsreaktion des Kalium-2-chlorpropionats startet bei etwa 130 °C. Für die Wahl der Reaktionstemperatur zur thermisch initiierten Reaktion des Salzes ergibt sich somit ein theoretisches Temperaturfenster von etwa 35 K. Erhitzen wir die Suspension unter starkem Rühren auf 130 °C, so können wir allerdings über einen Zeitraum von über einer Stunde keine Umsetzung des Salzes zum Polymer beobachten. Erst bei einer Temperatur des Mesitylens von etwa 140 °C tritt eine leichte Gelbfärbung der Reaktionsmischung ein. Nach etwa einer halben Stunde sind dann die rein

weißen Kristalle des Kalium-2-chlorpropionats aus der Reaktionsmischung verschwunden, und es resultiert eine gelbe Reaktionsmischung, die auch unter weiterem Rühren zur Phasentrennung neigt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erfolgt die vollständige Trennung der Phasen durch Zentrifugation.

Die Zentrifugation der Reaktionsmischung führt schließlich zu klaren, farblosen Überständen und gelben, gelartigen Rückständen. Die Rückstände werden in absolutiertem Dichlormethan aufgenommen und das Kaliumchlorid gemäß den bisher gemachten Ausführungen durch Extraktion des Polymers mit weiterem Dichlormethan isoliert. Während dieser Aufarbeitung ist bereits zu erkennen, dass die redispergierten Kristalle in Dichlormethan schnell und vollständig sedimentieren. Eine Analyse der Kristallgrößen über die DLS ist von daher für das Produkt dieser Synthesen nicht möglich. Die Analyse der gebildeten Kaliumchloridkristalle erfolgt im REM (Abbildung 4.31).

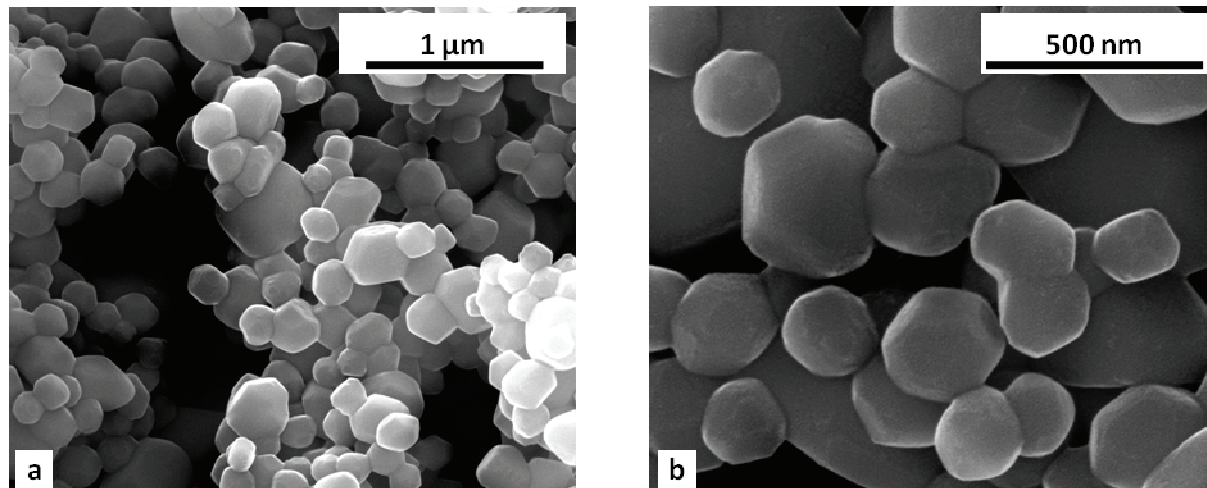


Abbildung 4.31: REM-Aufnahmen von Kaliumchloridkristallen aus der Festkörperpolymerisation von Kalium-2-chlorpropionat in dem hochsiedendem Nichtlösemittel Mesitylen.

Ein Vergleich dieser REM-Aufnahmen mit denen aus Abbildung 4.23 macht deutlich, welchen Einfluss die Reaktionsbedingung auf die Morphologie und die Kristallgrößen der gebildeten Kaliumchloridkristalle hat. Insgesamt ist die Partikelgrößenverteilung der Kristalle aus der Reaktion des Salzes in Dispersion

einheitlicher. In Abbildung 4.31a ist deutlich zu erkennen, dass der Großteil der Kristalle in einem Größenbereich von etwa 150-200 nm liegt. Nur wenige der Kristalle liegen außerhalb dieses Bereichs und weisen Kristallgrößen im Bereich von 400-700 nm auf. Insgesamt sind alle Kristalle kleiner als 1 μm und von sphärischer Gestalt. Diese deformierte Kugelform der Partikel lässt sich durch eine kuboktaedrische Morphologie der Kristalle erklären. In Abbildung 4.31b ist zu erkennen, dass viele der Kristalle agglomeriert vorliegen. Darüber hinaus deuten die relativ scharfen Konturen der Kristalle in den REM-Aufnahmen auf das Fehlen der unter Kapitel 4.1.2.3 postulierten organischen Schutzschicht hin. Die Beobachtung, dass die eliminierten Kristalle nach dem Redispergieren in Dichlormethan sofort wieder sedimentieren, stützt die Vermutung, dass es sich in diesem Fall tatsächlich um größere Agglomerate handelt. Betrachten wir auch hier also zunächst die EDX-Analyse des untersuchten Rückstands (Abbildung 4.32).

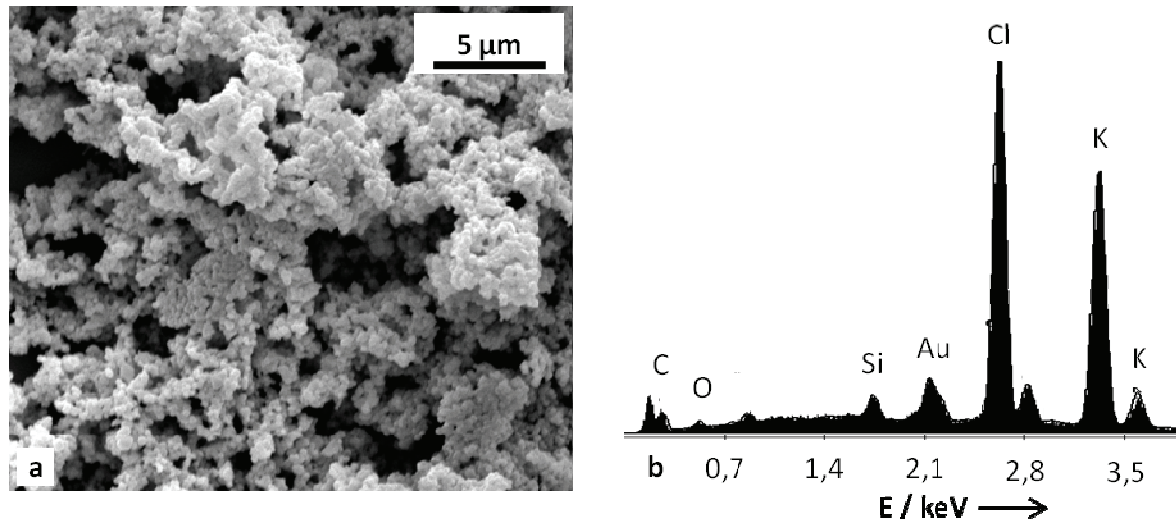


Abbildung 4.32: REM-Aufnahme der isolierten Kaliumchloridkristalle (a) und EDX-Analyse des gezeigten Bildausschnitts (b).

Im Vergleich zur EDX-Analyse in Abbildung 4.29b wird sofort deutlich, dass der organische Anteil in dieser Probe bedeutend kleiner ist. Da die Partikel für die Analyse hier auf einen Silicium-Wafer (Si-Signal in Abbildung 4.32b) aufgebracht wurden, ist der Kohlenstoffgehalt in diesem Fall kein Messartefakt.

Die quantitative Analyse des EDX-Spektrums ergibt für den Massenanteil von Sauerstoff in der Probe einen Wert von etwa 2 %. Der Massenanteil an Kohlenstoff in der Probe beträgt etwa 7,5 %. Das Verhältnis zwischen dem Massenanteil an Kalium (49,2 %) und dem Massenanteil an Chlor (41,3 %) entspricht in etwa dem theoretischen Verhältnis der beiden Elemente im Kaliumchlorid (1:0,9).

In erster Linie verläuft die Polymerisation in Dispersion im Gegensatz zur Polymerisation des trockenen Salzes in Pulverform also gemäß dem Synthesekonzept. Die bessere Abfuhr der Reaktionswärme über das Dispersionsmittel hat insgesamt kleinere Kristalle zur Folge. Der Nachteil dieser Reaktionsführung liegt allerdings darin, dass die isolierten Kristalle in Form stark agglomerierter Systeme vorliegen.

Experimenteller Teil

Alkalimetall-2-chlorpropionate nach der Hydroxidmethode. Die 2-Chlorpropionsäure wird als 20 %ige Lösung in Ethanol vorgelegt. Zur Neutralisation wird die stöchiometrische Menge Alkalimetallhydroxid im Ultraschallbad in ausreichend Ethanol gelöst. Die Hydroxidlösung wird unter Rühren und Eiskühlung in die ethanolische Lösung der Säure getropft. Das Lösungsmittel wird bei 45 °C und 175 mbar am Rotationsverdampfer entfernt. Das isolierte Rohprodukt wird für mehrere Stunden bei 60 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Anwesenheit möglicher Hydratphasen wird durch DSC-Messungen überprüft.

Polymerisation der Alkalimetall-2-halogenpropionate. Die isolierten und vollständig getrockneten Alkalimetall-2-chlorpropionate werden in einer Kugelmühle fein gemörsert. Maximal 5 g des Salzes werden für die thermisch initiierte Polykondensation in einen Rundkolben gegeben. Dieser wird über die Dreheinheit eines Rotationsverdampfers in Rotation versetzt und zunächst auf etwa 20 K unterhalb der ermittelten DSC-Onsettemperatur erhitzt. Die Polymerisation kann nun auf zwei unterschiedliche Arten durchgeführt werden.

i) Das Salz wird durch schrittweises Erhöhen der Temperatur bis zu der jeweiligen DSC-Onsettemperatur polymerisiert. Die Heizrate beträgt etwa 1 K min^{-1} . Die Reaktion setzt etwa 10 K unterhalb der Onsettemperatur ein und ist üblicherweise mit Erreichen dieser abgeschlossen. Die Reaktionsmischung wird unmittelbar nach der vollendeten Polymerisation abgekühlt. Dieses Verfahren führt zu submikrometergroßen Alkalimetallhalogeniden mit Kristallgrößen zwischen 200 nm und 1000 nm.

ii) Im Fall des Natrium-2-chlorpropionats konnte gezeigt werden, dass eine mehrstündige thermische Behandlung des Salzes bei 20 K unterhalb der Onsettemperatur für eine vollständige Polymerisation ausreichend ist. Auf diese Weise kann die durchschnittliche Kristallgröße des entstehenden Natriumchlorids kleiner 500 nm gehalten werden.

Der Reaktionsverlauf zeichnet sich in beiden Fällen durch einen Farbwechsel der Reaktionsmischung von weiß zu hellbraun aus. Hinzu kommt die mit der Zeit zunehmende Verflüssigung der Reaktionsmischung. Die Mischung wird anschließend solange bei der Onsettemperatur gehalten, bis keine Rückstände des weißen Salzes mehr auszumachen sind. Genauer kann der Reaktionsverlauf IR-spektroskopisch verfolgt werden. Hierzu werden in regelmäßigen Abständen Proben aus der Reaktionsmischung entnommen und analysiert. Ist die Carboxylat-Schwingung des Salzes bei etwa 1600 cm^{-1} nahezu vollständig verschwunden, so ist die Reaktion beendet.

Isolierung der Alkalimetallhalogenide aus der Reaktionsmischung. Die Reaktionsmischungen der vollständig umgesetzten Salze werden in 30-50 mL absolutiertem Dichlormethan aufgenommen. Die resultierenden Suspensionen werden in Zentrifugenröhrchen überführt und bis hin zur vollständigen Separation der Phasen zentrifugiert (60-90 min bei 2500 g). Die überstehenden Lösungen der Polykondensationsprodukte in Dichlormethan werden verworfen und die resultierenden Rückstände erneut in Dichlormethan redispergiert. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis die Überstände farblos sind. Es resultieren die rein weißen bis leicht gelbbraun gefärbten Alkalimetallhalogenide. Die Partikel werden im REM und in der DLS charakterisiert.

Darstellung stabiler Suspensionen der Alkalimetallhalogenide. 2-3 g der aufgereinigten und isolierten Salze werden in 40-50 mL absolutiertem Dichlormethan redispergiert. Die Alkalimetallhalogenidkristalle im Größenbereich von 150-350 nm lassen sich durch gezielte Zentrifugation der Alkalimetallhalogenid-Dichlormethan-Suspensionen von den größeren Kristallen abtrennen. Durch Zentrifugation der aufgereinigten Suspensionen für 30-40 min mit 2500 g lassen sich die größeren Kristalle sedimentieren. Die Überstände bilden stabile Suspensionen der kleinsten Alkalimetallhalogenidkristalle. Die Rückstände werden erneut redispergiert und zentrifugiert, bis sich in diesen keine weiteren Kristalle des entsprechenden Größenbereichs mehr befinden. Hierzu werden die Überstände über die DLS analysiert. Die Überstände, in denen weiterhin Kristalle des entsprechenden Größenbereichs vorliegen, werden vereinigt und abschließend im REM und in der DLS analysiert.

Polymerisation von Kalium-2-chlorpropionat in Mesitylen. 0,5 g fein gemörsertes Kalium-2-chlorpropionat werden in 20 mL absolutiertem Mesitylen dispergiert (IKA ULTRA TURRAX T18; Dispergierwerkzeug S18N-19G) und die resultierende Suspension unter starkem Rühren auf die ermittelte Onsettemperatur ($T_{\text{onset}} = 143,6\text{ °C}$) erhitzt. Innerhalb von 30 min färbt sich die Suspension schwach gelb. Nach dieser Zeit ist keine Farbänderung des Systems mehr zu beobachten. Die Phasen der Reaktionsmischung werden durch Zentrifugation getrennt und die Rückstände in absolutiertem Dichlormethan aufgenommen. Die Isolierung der Kaliumchloridkristalle vom umgebenden Polymer gelingt durch mehrmaliges Redispergieren der Rückstände in frischem Dichlormethan und anschließendes Zentrifugieren des Salzes. Das aufgereinigte Salz wird bezüglich der resultierenden Kristallgrößen und der Morphologie im REM untersucht.

4.1.2.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen zur Festkörperreaktion der Metallhalogenocarboxylate wurde der Fragestellung nachgegangen, ob diese Reaktion die Darstellung von Alkalimetallhalogeniden im Größenbereich von wenigen hundert Nanometern ermöglicht. In der Literatur existieren kaum Publikationen, die die gezielte Synthese und Isolierung von derart kleinen Alkalimetallhalogeniden beschreiben. Darüber hinaus werden von Systemen in diesem Größenbereich im Allgemeinen monodisperse Größenverteilungen der vorliegenden Partikel gefordert. Einerseits wurden in diesem Kapitel Methoden beschrieben, die die Darstellung von Natrium- und Kaliumchloridkristallen im Submikrometerbereich ermöglichen. Andererseits entspricht die Dispersität der erzeugten Kristalle zunächst nicht den gestellten Anforderungen. Es konnte allerdings auch gezeigt werden, dass sich über die fraktionierende Zentrifugation der resultierenden Salze in Dichlormethan stabile Suspensionen erzeugen lassen, die diesen Anforderungen gerecht werden. Die Kristallgrößen dieser Suspensionen liegen im Bereich von etwa 150-350 nm und weisen eine durchschnittliche Partikelgröße von 200 nm auf. Die Ausbeuten dieser Größenfraktion betragen allerdings lediglich 2-3 %. Betrachten wir jedoch das Potential, das uns das Gesamtsystem der submikrometergroßen Alkalimetallhalogenide zum Aufbau poröser Systeme eröffnet, so ist die beschriebene Polydispersität der Systeme zunächst zweitrangig.

Natriumchlorid ist als wasserlösliches Porogen im Bereich der Materialwissenschaften von großer Bedeutung. Die üblicherweise verwendeten Kristallgrößen liegen im Bereich einiger hundert Mikrometer. Die submikrometergroßen Kristalle ermöglichen hingegen die Darstellung von Porengrößen, die um etwa den Faktor 100 kleiner sind. In Kapitel 4.3 dieser Arbeit wird ein Verfahren beschrieben, in dem die submikrometergroßen Kristalle zum Aufbau eines porösen Systems genutzt werden.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass die resultierenden Kristallgrößen aus der Polymerisation der Propionate in besonderem Maße von der jeweils gewählten Temperaturführung abhängen. Für die Polymerisation des Natrium-2-chlorpropionats wurde gezeigt, dass die Polymerisation des Salzes bei niedrigen Temperaturen und verhältnismäßig langen Reaktionszeiten schließlich zu Natriumchloridkristallen führt, die im Durchschnitt kleiner als 250 nm sind.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die submikrometergroßen Kristalle in Dichlormethan auch über einen Zeitraum von mehreren Wochen nicht agglomerieren. Für diese stabilisierende Wirkung postulieren wir eine schützende Funktion durch niedermolekulare Polykondensationsprodukte aus der Festkörperpolymerisation der Propionate. Über die Thermogravimetrie kann eine organische Komponente nachgewiesen werden, die sich auch durch eine intensive Extraktion mit Dichlormethan nicht von den Kristallen entfernen lässt. Qualitativ liefert die IR-Spektroskopie Hinweise auf adsorbierte Oligomere der 2-Hydroxypropionsäure.

Abschließend stellt sich die Frage, wie sich eine derartige Wechselwirkung zwischen den Oligomeren und einem auf den ersten Blick neutralen Salzkristall erklären lässt. Zunächst einmal sollte festgehalten werden, dass auch Salze wie Silber-, Kalium- oder Natriumchlorid in polaren Medien Oberflächenladungen besitzen.^[135] So konnten Du *et. al* beispielsweise positive Oberflächenladungen für aus übersättigten Lösungen auskristallisiertes Natriumchlorid nachweisen.^[136] Mit einem Dipolmoment von $5,17 \cdot 10^{-30}$ Cm ist Dichlormethan ebenfalls ein polares Lösungsmittel, so dass wir auch hier von einer positiven Oberflächenladung der dispergierten Kristalle ausgehen können. Bei den Endgruppen der Oligomere handelt es sich jeweils um eine C-Cl-Bindung und eine Carboxylatfunktion. Eine Wechselwirkung zwischen den negativen Carboxylatfunktionen und den positiv geladenen Kristalloberflächen, die zu einer Stabilisierung der Kristalle in Dichlormethan führt, ist wahrscheinlich.

4.2 Nanoskopisches Natriumchlorid

In den vorangegangenen Kapiteln haben wir die Darstellung von submikrometergroßen Alkalimetallhalogeniden beschrieben und deren Unzulänglichkeiten im Bezug auf die Dispersität der Kristalle diskutiert. Als erstes stellt sich die Frage, ob sich in der einschlägigen Literatur überhaupt Hinweise auf die Existenz von nanopartikulären Alkalimetallhalogeniden finden lassen. Innerhalb dieser Literaturrecherchen werden zwei Dinge offensichtlich. Auf der einen Seite ist nanopartikuläres Natriumchlorid in der Natur weitverbreitet und macht einen Großteil der atmosphärischen Aerosole aus.^[137] Auf der anderen Seite spielt die gezielte chemische Synthese von nanopartikulärem Natriumchlorid in der Literatur praktisch keine Rolle. Die atmosphärischen Nanopartikel entstehen in der Gischt der Meere und haben einen großen Einfluss auf unser Klima. Es verwundert von daher kaum, dass der Großteil der publizierten Arbeiten zu nanopartikulärem Natriumchlorid aus dem Bereich der Atmosphärenforschung der letzten zehn Jahre stammt.

Diese Arbeiten beschäftigen sich fast ausschließlich mit Untersuchungen zur größenabhängigen Hygroskopie des Natriumchlorids.^[137-144] Die Synthese der Nanopartikel setzt hier in den meisten Fällen bei gängigen Techniken zur Darstellung von Aerosolen an. Wässrige Natriumchloridlösungen werden zu feinen Aerosolen zerstäubt und die Kristalle durch Schockgefrieren oder schnelles Verdampfen des Wassers auskristallisiert. Biskos *et al.* erzeugten über Sprühtrocknungsverfahren Natriumchloridkristalle im Größenbereich von 6-60 nm.^[139] Ein vergleichbares Verfahren nutzten Lähde *et al.* zur Darstellung von funktionalisierten Nanopartikeln im Bereich von 60-120 nm.^[145] Hier werden Natriumchloridkristalle über ein Sprühtrocknungsverfahren in der Gasphase mit Lactose oder Leucin beschichtet. Alle diese Verfahren haben allerdings zwei präparative Nachteile gemeinsam. Erstens sind sie mit einem großen apparativen Aufbau und damit präparativen Aufwand verbunden.

Zweitens werden die Nanopartikel in der Regel *in situ* generiert und charakterisiert. Inwieweit sich die synthetisierten Nanopartikel also isolieren und womöglich stabilisieren lassen, bleibt in diesen Diskussionen ungeklärt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand allerdings darin, nanoskopische Alkalimetallhalogenide zu synthetisieren und für den Einsatz als wasserlösliches Porogen zur Verfügung zu stellen.

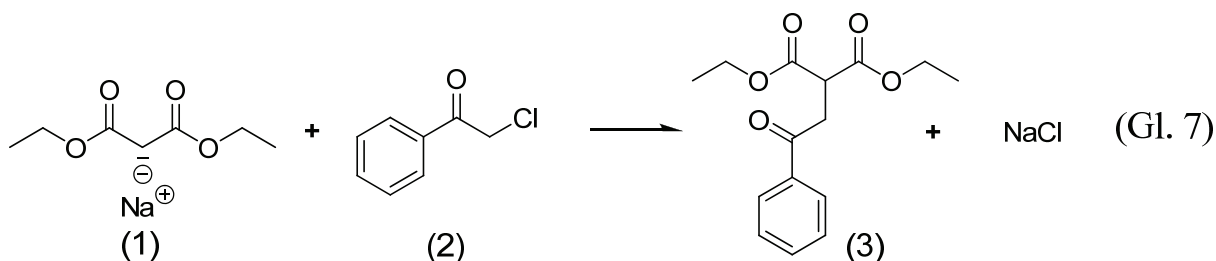
Betrachten wir für diese Aufgabestellung kurz die gängigen Ansätze zur Synthese von Nanopartikeln. Hier stehen sich die physikalischen *top-down*-Verfahren und die chemischen *bottom-up*-Verfahren gegenüber.^[146,147] Eine *top-down*-Synthese für nanopartikuläres Natriumchlorid, wie zum Beispiel das mechanische Mahlen von Mikro- zu Nanokristallen, ist nicht bekannt. Im vorangegangenen Kapitel haben wir über eine organische Festkörperreaktion submikrometergroßes Natriumchlorid im Sinne einer *bottom-up*-Methode hergestellt. Betrachten wir nun etwas genauer die organische Synthesechemie, so finden sich hier einige Reaktionen, in denen Natriumchlorid als Nebenprodukt diverser Kupplungsreaktionen anfällt. Es gibt nur wenige Quellen, die nanopartikuläres Natriumchlorid mit solchen Reaktionen in Verbindung bringen. Diese Berichte von C. Paal und G. Kühn liegen bereits über 100 Jahre zurück^[148-150] und wurden bisher nicht durch die heute üblichen Verfahren zur Charakterisierung nanoskopischer Teilchen bestätigt. Beschrieben werden klassische Reaktionen einer organometallischen Verbindung mit halogenierten Kohlenwasserstoffen zur C-C-Bindungsknüpfung unter Eliminierung des entsprechenden Metallhalogenids. In der organischen und der metallorganischen Chemie existiert demnach ein großes Potential zur Synthese kolloidaler Alkalimetallhalogenide. Im anstehenden Kapitel werden nun gängige Synthesen der organischen Chemie zur Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder zur Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungsknüpfung auf ihr Potential zur Synthese von nanopartikulären Alkalimetallhalogeniden hin untersucht.

4.2.1 Natriumchlorid aus der Malonestersynthese

Paal und Kühn berichteten 1906 über die Synthese von kolloidalem Natriumchlorid. Die beschriebenen Benzolsole des Natriumchlorids entstehen durch die Einwirkung chlosubstituierter organischer Verbindungen auf in Benzol erzeugtes Natriumdiethylmalonat.^[148] Einige dieser uns heute als Malonestersynthesen geläufigen Reaktionen werden in den folgenden Kapiteln mit Blick auf die gebildeten Natriumchloridkristalle diskutiert. Im Gegensatz zu Paal und Kühn ist es uns heutzutage möglich, Morphologie, Größe und Größenverteilung der entstehenden Partikel zu quantifizieren. Während die beiden Autoren im Zuge ihrer Untersuchungen lediglich infolge fehlender Sedimentation und auftretender Opaleszenz der erzeugten Suspensionen kolloidale Systeme postulierten, werden die Kristalle innerhalb dieser Arbeit über die Elektronenmikroskopie und die Methode der dynamischen Lichtstreuung charakterisiert.

4.2.1.1 Alkylierung von Natriumdiethylmalonat durch Phenacylchlorid

Die Umsetzung des Natriumdiethylmalonats (**1**) mit Phenacylchlorid (2-Chlor-1-phenylethanon) (**2**) in benzolischer Lösung führt laut Paal und Kühn zu den stabilsten kolloidalen Organosolen des Natriumchlorids. Für den Einstieg in diese Thematik wurde daher die folgende Reaktion gewählt (Gl. 7).



Beschreiten wir den von Paal und Kühn vorgeschlagenen Syntheseweg, so stellen wir fest, dass sich die Beobachtungen der beiden Autoren nur in begrenztem Maße mit den Beobachtungen decken, die innerhalb der hier

angestellten Untersuchungen gemacht worden sind. Bei der Umsetzung des Malonsäurediethylesters mit Natrium in Benzol berichten diese zum Beispiel von dem Erhalt einer klaren Lösung. Unter Berücksichtigung der angegebenen Massenverhältnisse wurde hier auf diesem Wege in zahlreichen Versuchen lediglich eine weiße gelartige Masse erhalten. Auf den ersten Blick scheint dies weiter keine Rolle zu spielen, da es sich hierbei lediglich um ein Problem der Löslichkeit des Natriumdiethylmalonats in Benzol handelt. Wie wir allerdings im weiteren Verlauf dieser Diskussion zeigen werden, unterscheiden sich die Größen der resultierenden Natriumchloridkristalle aus der Reaktion in einer gelartigen Suspension im Vergleich zur Reaktion in Lösung beträchtlich.

Betrachten wir zunächst die von Paal und Kühn beschriebene Syntheseroute. Die gelartige Natriumdiethylmalonat-Dispersion wird wie in der Literatur beschrieben mit einer benzolischen Lösung des Phenacylchlorids umgesetzt. An dieser Stelle beschreiben Paal und Kühn die sofortige Rotfärbung der Lösung. Da diese in unserem Fall ausbleibt, erhitzen wir die Reaktionsmischung auf etwa 50 °C und die beschriebene Rotfärbung setzt ein. Mit der Zeit wird diese immer intensiver, und wir beobachten eine immer stärker werdende Trübung. In den so erhaltenen Suspensionen ist über Tage hinweg keine Sedimentation zu erkennen. Um die Partikel nun in der DLS oder im REM zu untersuchen, müssen diese von den organischen Reaktionsprodukten abgetrennt werden. Werden die Suspensionen zu diesem Zwecke zentrifugiert, so tritt eine unerwartete Phasenseparation ein. Es zeigt sich, dass die resultierenden Rückstände eine rotbraune, gelartige Konsistenz aufweisen. Die Überstände sind hingegen klar und gelb gefärbt. Es stellt sich nun die Frage, wie wir das Natriumchlorid von den umgebenden organischen Komponenten trennen können. Handelt es sich um eine Frage der Löslichkeit der organischen Verbindung in Benzol, so bietet sich zuerst eine erneute Extraktion in Benzol an. Diese führt allerdings zu keinem Ergebnis. Redispergieren wir die erhaltenen Gele hingegen in trockenem Dichlormethan, zentrifugieren die Suspension erneut und wiederholen diese

Prozedur einige Male, so lassen sich am Ende rein weiße Rückstände und farblose Überstände erhalten. Innerhalb dieser Schritte müssen wir allerdings feststellen, dass ein Teil der weißen Rückstände unmittelbar nach dem Redispergieren sedimentiert. Die vollständige Sedimentation der Partikel wird hingegen erst durch Zentrifugieren der Suspension über 20-30 min bei 2500 g erreicht. An dieser Stelle zeigt sich also, dass wir es hier mit einer polydispersen Größenverteilung der Natriumchloridkristalle zu tun haben. Da sich die Suspensionen infolge der schnellen Sedimentation auch nicht in der DLS vermessen lassen, wurde der resultierende Rückstand im REM analysiert (Abbildung 4.33a). Da die gezeigten Partikeln eine für Natriumchlorid eher ungewöhnliche Morphologie aufweisen, wurden diese über die EDX-Spektroskopie analysiert (Abbildung 4.33b).

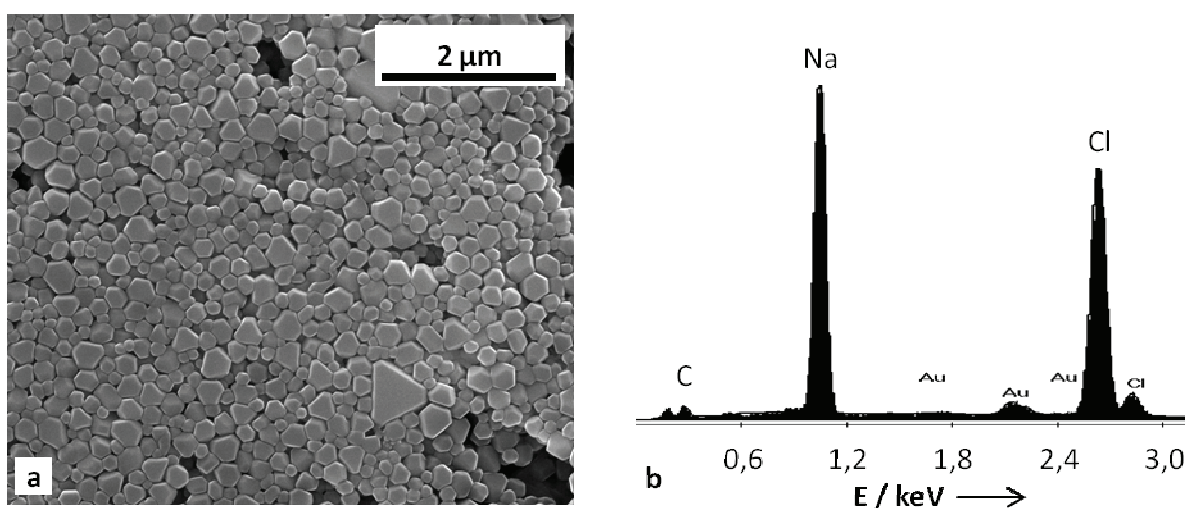


Abbildung 4.33: REM-Aufnahmen und EDX von kolloidalem Natriumchlorid aus der Malonestersynthese mit Phenacylchlorid nach Paal und Kühn.

Die REM-Aufnahme bestätigt zunächst den polydispersen Charakter der Partikel. Die Größenverteilung der Partikel erstreckt sich über einen Bereich von etwa 150-1000 nm. Beachtenswert ist, dass die kleineren Partikel eine kubische bis sphärische Morphologie aufweisen, während die größeren Partikel Kristallflächen mit einer hexagonalen Geometrie aufweisen.

Im EDX (Abbildung 4.33b) lässt sich neben Natrium und Chlor nur eine geringe Menge an Kohlenstoff in der Probe nachweisen. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei den Kristallen aus Abbildung 4.33a um Natriumchlorid handelt. Das Verhältnis von Natrium zu Chlor in der Probe beträgt etwa 1 zu 1,81 und weicht im Vergleich zur Theorie (1:1,54) für das Chlor nach oben ab. Erklären lässt sich diese Abweichung durch die Probenpräparation. Um die Proben im REM untersuchen zu können müssen diese elektrisch leitfähig sein. Hierzu werden die Proben mit einer dünnen Schicht einer Gold-Palladium-Legierung beschichtet (siehe Au-Signale in Abbildung 4.33b). Da Palladium und Chlor aber teilweise Röntgenstrahlung im gleichen Energiebereich emittieren, wird in der quantitativen Analyse mehr Chlor nachgewiesen als eigentlich in der Probe vorhanden ist.

Der Kohlenstoffgehalt in der Probe lässt sich durch nicht vollständig abgetrennte Reste der organischen Edukte oder Produkte erklären. In diesem und den folgenden Kapiteln wird gezeigt, dass die Natriumchloridkristalle der Malonestersynthesen stets von organischen Resten umgeben sind, die sich nicht ohne weiteres von den Kristallen entfernen lässt. Wir gehen davon aus, dass die organischen Komponenten ein Agglomerieren der Kristalle verhindern und darüber hinaus für die ungewöhnliche Morphologie der Kristalle verantwortlich sind. So inhibieren beispielsweise Harnstoff, Phenol oder Formamid bei der Kristallisation von Natrium- oder Kaliumchlorid das Wachstum der kubischen Morphologie und es resultieren schließlich oktaedrische Kristalle.^[151-153] Erklären lässt sich dieser Effekt durch die Analyse der betreffenden Kristallflächen eines oktaedrischen Natriumchloridkristalls. Dieser besteht entlang der (111)-Achse aus alternierenden Schichten von Natrium- und Chloridionen. Nach Radenovic *et al.* sind die (111)-Kristallflächen dieser Morphologie elektrostatisch extrem polar und dementsprechend instabil.^[154] Die Stabilisierung und Erzeugung dieser Kristallflächen kann durch verschiedene organische Moleküle oder anorganische Verunreinigungen erreicht werden.^[155]

Im Falle des Formamids konnten Singh *et al.* zeigen, dass sich hier eine maximale Wechselwirkung zwischen der Carbonylfunktion des Moleküls und den Natriumkationen der (111)-Flächen ergibt.^[152,156] Eine ähnliche und dementsprechend stabile Wechselwirkung zwischen den Carbonylfunktionen des alkylierten Malonsäurediethylesters und den Natriumionen der (111)-Kristallflächen ist also durchaus denkbar. Die hexagonalen Kristallflächen in Abbildung 4.33 entsprechen demnach entweder den (111)-Flächen eines Oktaeders mit gekappten Oktaederecken oder den (100)-Flächen des Würfels mit gekappten Würfecken. In beiden Fällen entspricht dies der Geometrie eines Kuboktaeders.

Als nächstes stellt sich die Frage, inwieweit die im Vergleich zur Literatur veränderten Reaktionsbedingungen einen Einfluss auf die Kristallgröße und die Dispersität des Systems hatten. Im Gegensatz zu der von Paal und Kühn beschriebenen Synthese wurden hier zwei grundlegende Reaktionsbedingungen verändert. Erstens sind wir nicht von einer Reaktion in Lösung ausgegangen. Zweitens wurde die Reaktion nicht bei Raumtemperatur durchgeführt. Im Folgenden wird eine Synthese beschrieben, die auf dem bisher vorgestellten Konzept basiert, geringfügig modifiziert wurde und uns nun die Synthese von nahezu monodispersen nanopartikulären Natriumchlorid ermöglicht.

Als erstes gehen wir dazu über, das Natriumdiethylmalonat über die Reaktion des Esters mit Natriumethanolat in Ethanol darzustellen. Zu einer gesättigten ethanolischen Lösung des Natriumdiethylmalonats wird dann soviel Toluol gegeben, bis das Malonat als gelartige Masse ausfällt. Durch weitere Zugabe von wenig Ethanol wird dann eine gesättigte Lösung erzeugt. Geben wir zu dieser Lösung eine äquimolare Menge des Phenacylchlorids gelöst in Toluol, so tritt die von Paal und Kühn beschriebene Rotfärbung sofort ein. Schon während der Isolierung der Natriumchloridkristalle beobachten wir im Gegensatz zur zuvor beschriebenen Synthese eine erhöhte Stabilität der Suspension. Eine vollständige Phasentrennung wird erst durch 45- bis 60-minütiges Zentrifugieren

bei 2500 g erhalten. Am Ende der Isolierung stehen rein weiße bis leicht gelblich gefärbte Suspensionen, aus denen etwa 25 % der theoretischen Masse an Natriumchlorid langsam sedimentieren. Die Überstände lassen sich in der DLS unter Erhalt aussagekräftiger Ergebnisse vermessen (Abbildung 4.34).

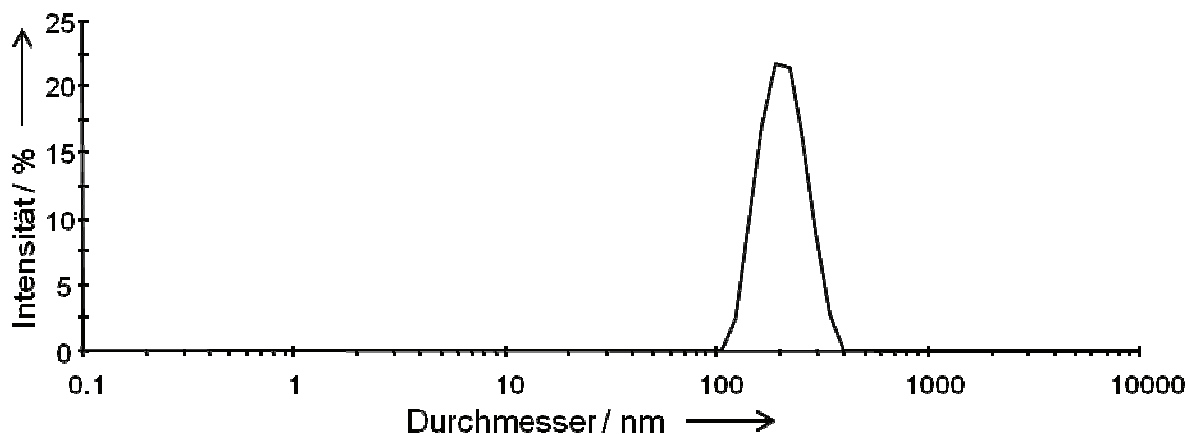


Abbildung 4.34: DLS-Messung von Natriumchloridkristallen aus der Umsetzung von Natriumdiethylmalonat mit Phenacylchlorid bei Raumtemperatur in Lösung. Aufgetragen ist die Streuintensität gegen die Partikelgröße.

Die Auftragung der Partikelgrößen gegen die Streuintensität zeigt, dass sich die Größenverteilung der Partikel über einen Bereich von 400 nm erstreckt. Der *z-Average* liegt bei 200 nm bei einem PDI von 0,037. Die Auftragung der Partikelgrößen gegen die Partikelanzahl (Abbildung 4.35) bestätigt den monodispersen Charakter der Suspension.

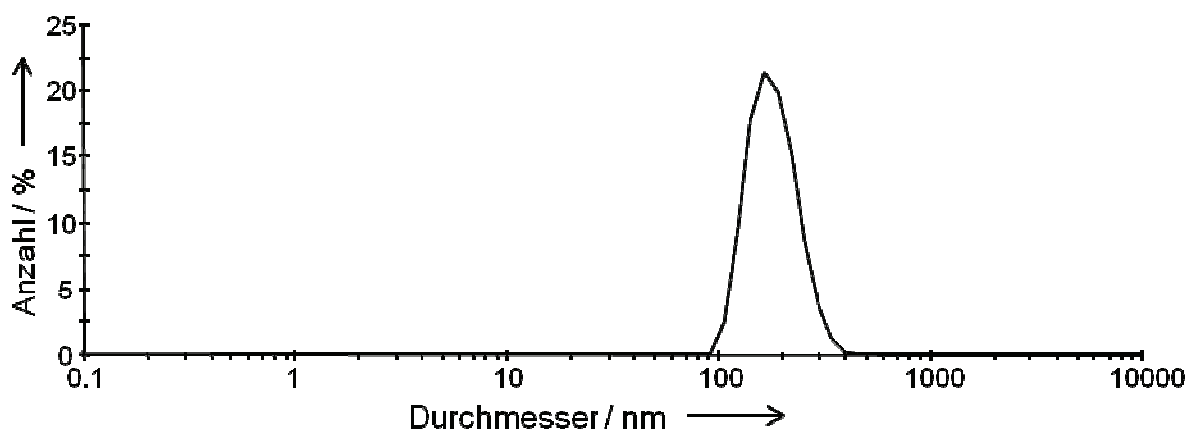


Abbildung 4.35: DLS-Messung von Natriumchloridkristallen aus der Umsetzung von Natriumdiethylmalonat mit Phenacylchlorid bei Raumtemperatur in Lösung. Aufgetragen ist die Partikelanzahl gegen die Partikelgröße.

Zur vollständigen Charakterisierung der Partikelgrößen, der Partikelgrößenverteilung und der Morphologie der Partikel werden diese im REM analysiert (Abbildung 4.36).

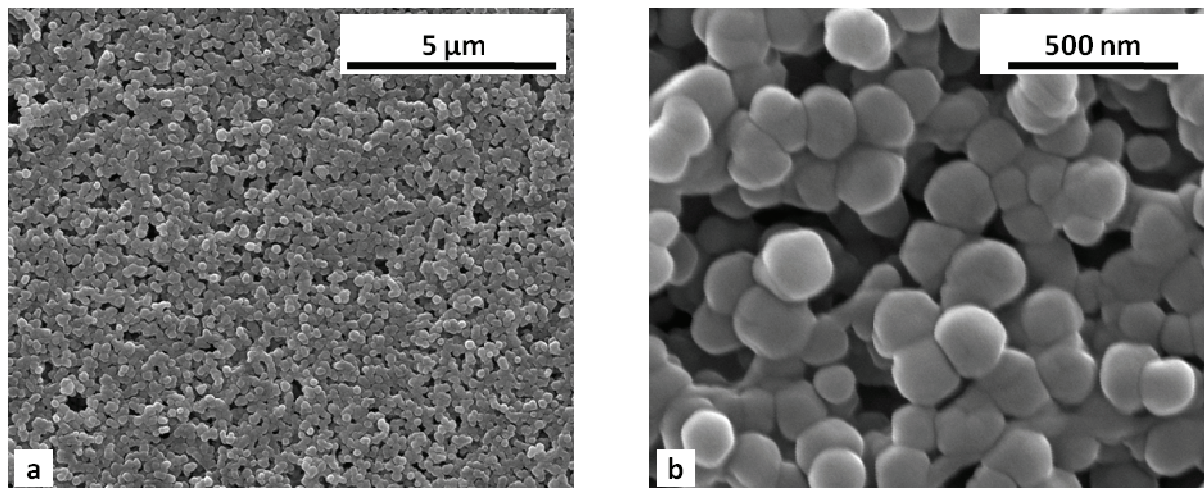


Abbildung 4.36: REM-Aufnahmen der Natriumchloridkristalle aus der über die DLS charakterisierten Suspension (Abbildung 4.34)

In Abbildung 4.36a lässt sich eindeutig der monodisperse Charakter der Probe belegen. In Abbildung 4.36b sehen wir, dass eigentlich kaum ein Partikel größer ist als der ermittelte *z-Average* (200 nm) der DLS-Analyse. Auffällig ist wiederum die ungewöhnliche Morphologie der Partikel. Die Partikel gleichen deformierten Kugeln oder auch Kuben mit abgerundeten Ecken. Die Morphologie entspricht demnach erneut dem Grenzfall des Kuboktaeders.

Abschließend fehlt noch der Beweis dafür, dass es sich bei den untersuchten Partikeln um Natriumchlorid handelt. Hierzu werden die Partikel über die Röntgenbeugung charakterisiert (Abbildung 4.37).

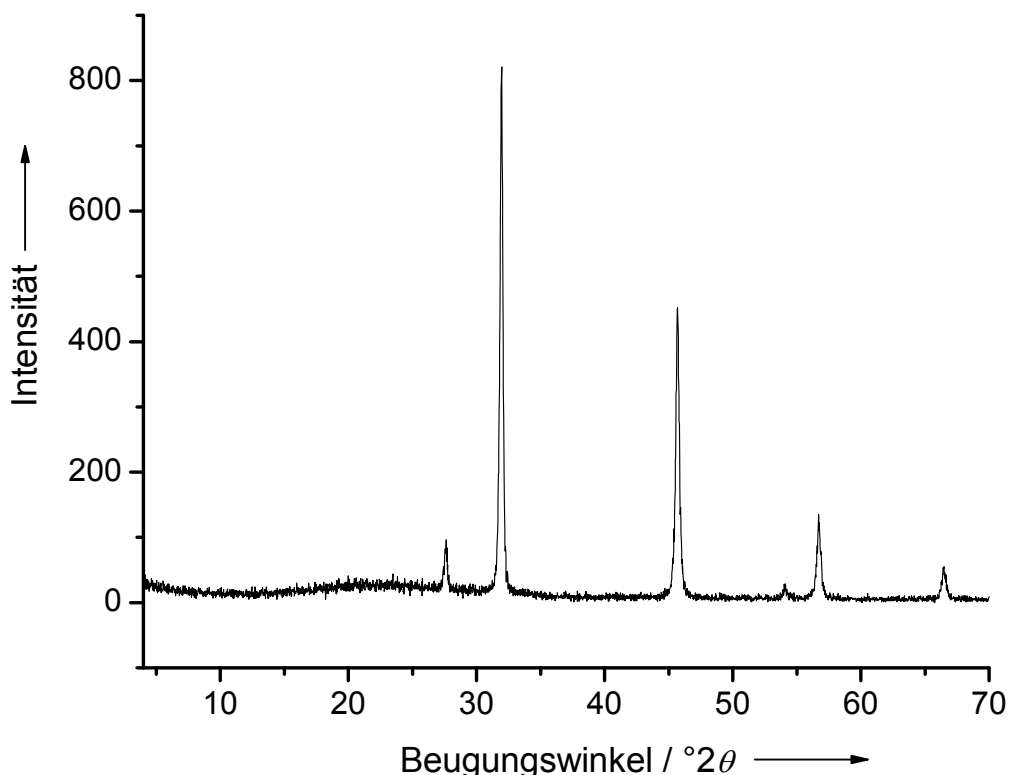


Abbildung 4.37: Diffraktogramm der 200 nm großen Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung des Natriumdiethylmalonats mit Phenacylchlorid (Abbildung 4.36).

Das Pulverdiffraktogramm zeigt ausschließlich Reflexe des Natriumchlorids. Wie weiter oben bereits erwähnt lassen die unscharfen Konturen der Partikel in den REM-Aufnahmen vermuten, dass diese von einer organischen Komponente umgeben sind. Da wir diesen restlichen organischen Anteil selbst durch intensive Extraktion mit verschiedensten Lösungsmitteln nicht aus den Proben entfernen konnten, vermuten wir, dass dieser fest an den Partikeln anhaftet. Zur Charakterisierung dieser organischen Schicht werden die isolierten Partikel über die IR-Spektroskopie analysiert (Abbildung 4.38).

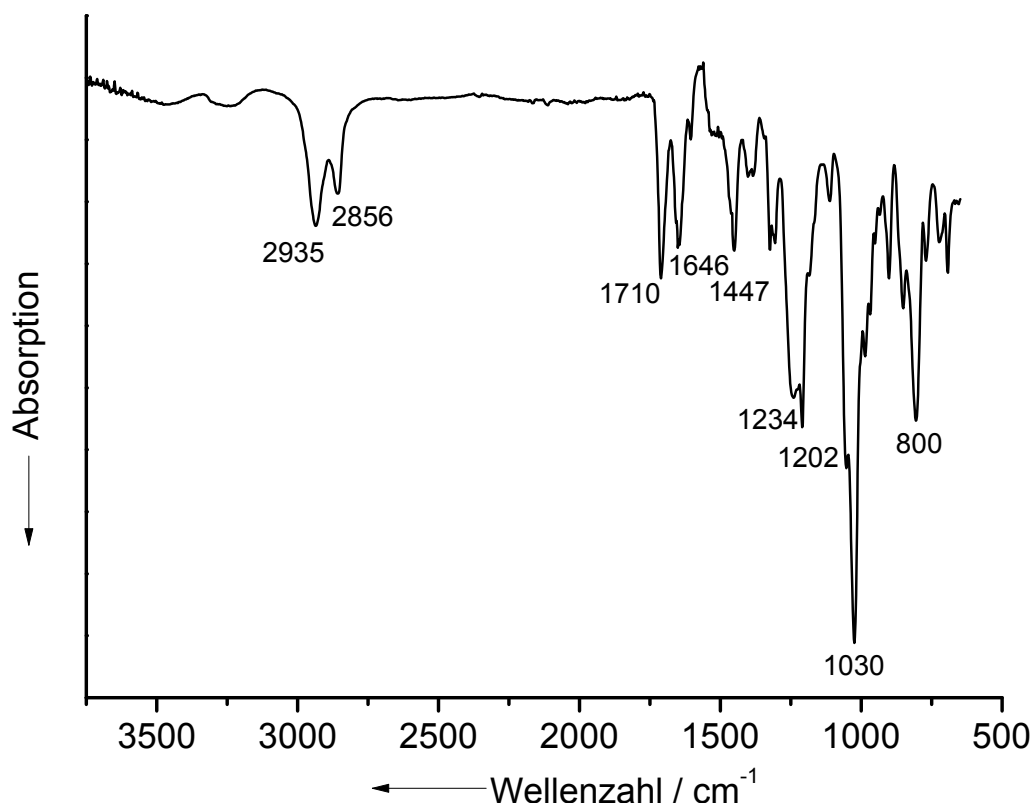


Abbildung 4.38: IR-Spektrum der Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung des Natriumdiethylmalonats mit Phenacylchlorid.

In erster Linie beweist das gezeigte IR-Spektrum, dass sich ein organischer Rest auf den isolierten Salzkristallen befindet. Eine qualitative Identifizierung einer organischen Verbindung anhand eines einzelnen IR-Spektrums ist nur bedingt möglich. Beachtenswert bei der genaueren Analyse des gezeigten Spektrums sind allerdings gleich mehrere Dinge. Betrachten wir das zu erwartende Reaktionsprodukt (**3**) der organischen Synthese, so stellen wir fest, dass sich diese Verbindung im IR-Spektrum nicht nachweisen lässt. Es fehlen die charakteristischen Absorptionsbanden des aromatischen Systems des Diethyl-2-(2-oxo-2-phenylethyl)malonats (**3**). Hierzu zählen eine Absorptionsbande für den einfach substituierten Aromaten im Bereich zwischen 690 und 750 cm^{-1} , die C-H-Absorptionsbanden oberhalb 3000 cm^{-1} und die Banden für die C-C-Valenzschwingungen zwischen 1500 und 1600 cm^{-1} . Das Produkt (**3**) zeigt darüber hinaus im IR-Spektrum charakteristische Absorptionsbanden für die

Estergruppe bei 1745 cm^{-1} und 1735 cm^{-1} und die Carbonylfunktion der Ketogruppe bei 1685 cm^{-1} .^[157]

Es stellt sich als erstes die Frage, ob die Reaktion überhaupt gemäß der gegebenen Reaktionsgleichung (Gl. 7) abläuft. Während der Isolierung des eliminierten Natriumchlorids wird das organische Reaktionsprodukt mit Dichlormethan extrahiert. Die Analyse des organischen Rückstands über die NMR-Spektroskopie führt zu folgendem ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 4.39) und bestätigt die Umsetzung der Edukte (1) und (2) zum Produkt (3).^[158]

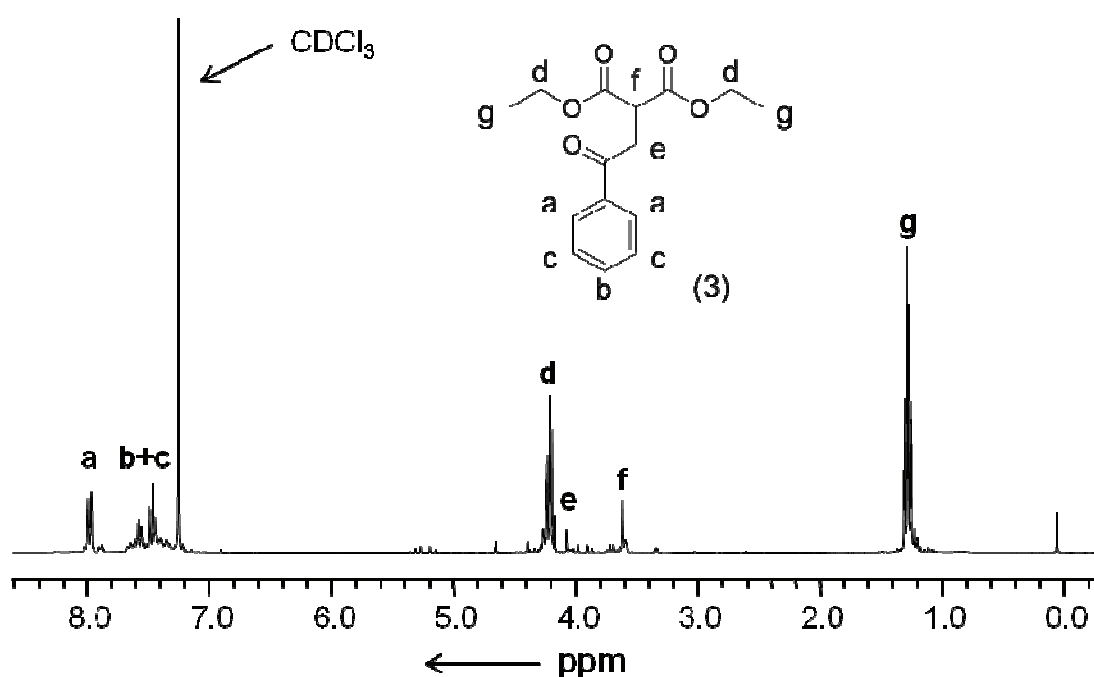


Abbildung 4.39: ^1H -NMR-Spektrum von Diethyl 2-(2-oxo-2-phenylethyl)malonat (3).

Versuchen wir erneut das IR-Spektrum in Abbildung 4.38 zu interpretieren, so müssen wir Folgendes festhalten. Das Spektrum enthält keine der typischen Absorptionsbanden des Produktes (3). Als mögliche organische Komponenten, welche die Kristalle umgeben, kommen also noch die Edukte (1) und (2) in Frage. Für Edukt (2) fehlen die Absorptionsbanden des aromatischen Systems und die Absorptionsbande der Carbonylfunktion. Da die IR-Analyse der Kristalle an Luft erfolgte, kann auch Edukt (1) ausgeschlossen werden. Dieses hydrolysiert an Luft in Gegenwart von Wasser zum Malonsäurediethylester. Durch den Vergleich des Spektrums mit dem Spektrum der SDBS-Datenbank

(Spectral Database for Organic Compounds; SDBS Eintrag: 1419) kann jedoch auch der Malonsäurediethylester ausgeschlossen werden.^[159] Dieser weist eine starke Esterbande bei 1742 cm^{-1} und 1735 cm^{-1} auf.

Wir können die organische Komponente demnach weder dem Produkt der Reaktion noch den jeweiligen Edukten zuordnen und es stellt sich die Frage, ob es sich bei der unbekannten organischen Verbindung nicht doch um das Enolat des Esters (**1**) handelt. In der Literatur wird für das Natriumdiethylmalonat (**1**) eine charakteristische Absorptionsbande bei 1666 cm^{-1} angegeben.^[160] Die Doppelbande bei 1710 cm^{-1} und 1646 cm^{-1} in Abbildung 4.38 könnte also durchaus eine Art Gleichgewichtszustand zwischen Ester und Enolat beschreiben. Um diese Frage zu beantworten, bietet sich der Vergleich des IR-Spektrums der organischen Komponente mit einem Spektrum des Natriumdiethylmalonats an. Hierzu wurde das Malonat aus ethanolischer Lösung isoliert und ein IR-Spektrum des Salzes unter Argon-Atmosphäre aufgenommen. Der Vergleich beider Spektren ist in Abbildung 4.40 dargestellt.

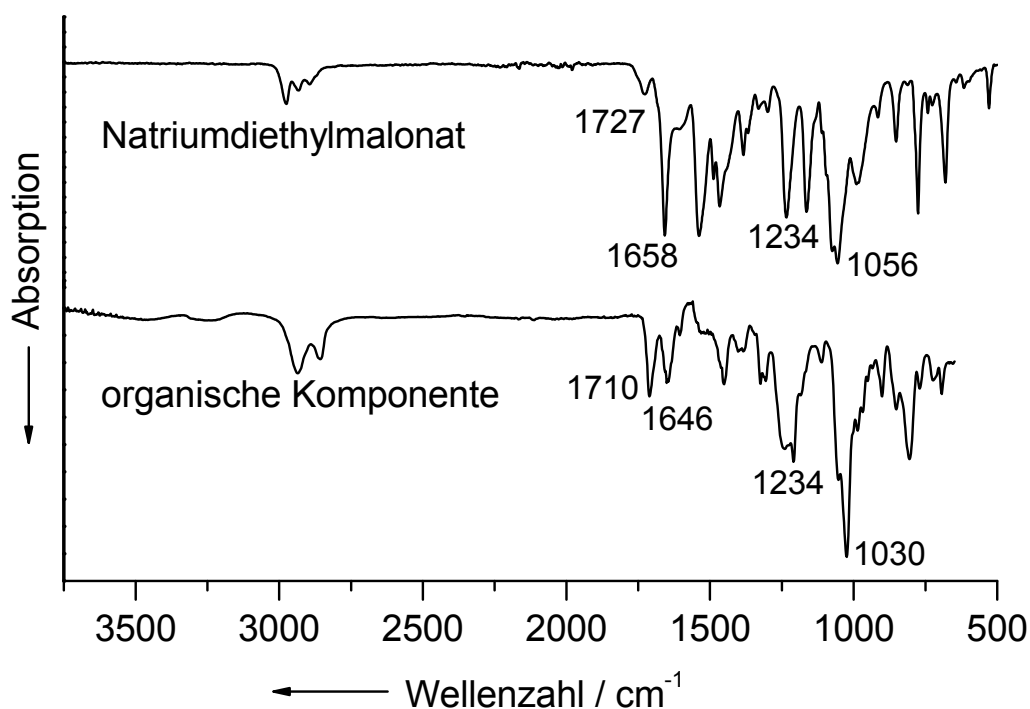


Abbildung 4.40: IR-Spektren der aufgereinigten Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung des Natriumdiethylmalonats mit Phenacyl und des Natriumdiethylmalonats im direkten Vergleich.

Aus Abbildung 4.40 wird ersichtlich, dass es sich bei der organischen Komponente, die auf den Natriumchloridkristallen haftet, nicht um das Natriumdiethylmalonat (**1**) handelt. Im Vergleich zur Literatur ist die charakteristische Absorptionsbande des Malonats in Abbildung 4.40 um 8 cm^{-1} zu 1658 cm^{-1} verschoben. Die schwache Absorptionsbande bei 1727 cm^{-1} im Spektrum des Malonats kann dem Hydrolyseprodukt, also dem Malonsäurediethylester, zugeordnet werden. Im *fingerprint*-Bereich unterscheidet sich das Malonat von der organischen Komponente jedoch beträchtlich. Ob sich schließlich die unbekannte organische Komponente als Gleichgewichtszustand zwischen dem Malonat und dem freien Ester diskutieren lässt, kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden. Dass es sich bei der organischen Komponente um ein Derivat des Malonsäurediethylesters handelt, ist aber wahrscheinlich. Die einwandfreie Identifizierung der organischen Komponente ist in dieser Arbeit nicht gelungen und muss weiteren Forschungsarbeiten vorbehalten bleiben.

Ermitteln wir abschließend den Massenanteil der adsorbierten organischen Komponente durch eine TG-Analyse des isolierten Salzes, so ergibt sich bis zu einer Temperatur von etwa $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein Massenverlust der untersuchten Probe von etwa 4 %. Dieser Massenverlust ist auf die Pyrolyse der organischen Komponente zurückzuführen.

Experimenteller Teil

Alkylierung des Natriumdiethylmalonats in einer Lösung aus Ethanol und Toluol mit Phenacylchlorid in toluolischer Lösung. 0,3 g (13 mmol) Natrium werden bei Raumtemperatur unter Schutzgas in 10 mL absolutiertem Ethanol gelöst. Nach vollständiger Umsetzung des Natriums werden zu der erhaltenen Lösung 2,08 g (13 mmol) Malonsäurediethylesters gegeben und die Reaktionsmischung wenige Minuten gerührt. Durch Zugabe von 10 mL absolutiertem Toluol fällt das Natriumdiethylmalonat aus und wird sodann

durch Zugabe weiterer 1-5 mL Ethanol wieder in Lösung gebracht. 2,00 g (13 mmol) Phenacylchlorid werden in 20 mL Toluol gelöst und unter Schutzgas zu der toluolischen Lösung des Natriumdiethylmalonats gegeben. Es bildet sich sofort eine intensive Gelbfärbung aus, die nach wenigen Minuten unter einer immer stärker werdenden Trübung über Orange in Rot wechselt.

Isolierung der Natriumchloridkristalle. Die erhaltene Suspension wird 30-60 min mit 2500 g zentrifugiert. Die klaren, rotbraunen Überstände werden verworfen und die gelben Rückstände in 40 mL absolutiertem Dichlormethan redispergiert und anschließend erneut bis zur vollständigen Separation der Phasen zentrifugiert. Dieser Vorgang wird 4-5 mal mit je 40 mL Dichlormethan wiederholt. Die erhaltenen Rückstände sind weiß bis leicht gelb gefärbt und die Überstände klar und farblos. Um zu überprüfen, ob sich noch weitere organische Reaktionsprodukte aus den Rückständen entfernen lassen, wird das Dichlormethan der zuletzt erhaltenen Überstände bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck destillativ entfernt. Die Extraktion ist beendet, wenn sich im Sumpfkolben der Destillation gravimetrisch kein Rückstand mehr nachweisen lässt. Die aufgereinigten Natriumchloridkristalle werden erneut in 40 mL Dichlormethan aufgenommen und die erhaltenen Suspensionen 5 min mit 150 g zentrifugiert. Hierbei sedimentieren etwa 20-30 % der theoretischen Masse an Natriumchlorid. Die Überstände bilden Suspensionen, die über mehrere Wochen stabil sind und keine Agglomeration zeigen. Die Suspensionen werden hinsichtlich der Teilchengröße über DLS und REM charakterisiert.

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Synthese möglichst kleiner und monodisperser Natriumchloridkristalle. Den bisherigen Ausführungen ist zu entnehmen, dass innerhalb der beschriebenen Reaktion die Morphologie und die Größe der resultierenden Kristalle in besonderem Maße von der gewählten Reaktionstemperatur abhängen. Nachfolgend wird eine Synthese beschrieben, in der die durchschnittliche Partikelgröße durch eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur minimiert wurde.

Als erstes ist festzuhalten, dass die Erniedrigung der Reaktionstemperatur dazu führt, dass das Natriumdiethylmalonat unter Verwendung der zuvor beschriebenen Konzentrationsverhältnisse von Salz zu Lösungsmittel auskristallisiert. Wie wir zu Beginn dieses Kapitels bereits festgestellt haben, reagiert eine derartige Suspension des Natriumdiethylmalonats mit Phenacylchlorid allerdings erst bei erhöhter Temperatur. Versuchen wir aber nun, die Löslichkeit des Natriumdiethylmalonats in der Reaktionsmischung durch Zugabe von weiterem Ethanol zu erhöhen, so zeigt sich, dass die Reaktion auch bei niedrigen Temperaturen abläuft. Infolge dieser Beobachtungen wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die uns die Synthese von nahezu monodispersen Natriumchloridkristallen mit sehr kleinen Teilchengrößen ermöglicht. Hierfür wird das Natriumdiethylmalonat, wie bisher beschrieben, zunächst in ethanolischer Lösung dargestellt. Im Anschluss wird die Lösung mit eben soviel Toluol versetzt, bis das Malonat gerade wieder als gelartige Masse ausfällt. Die resultierende Dispersion wird auf etwa $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und mit Phenacylchlorid versetzt. Im Gegensatz zur Reaktion in Lösung ist in diesem Fall kein Farbumschlag der Reaktionsmischung zu beobachten. Wird der Mischung jetzt tropfenweise weiteres Ethanol zugesetzt, so wird dieser Farbumschlag nach einiger Zeit beobachtet und die Zugabe von weiterem Ethanol gestoppt. Die Mischung wird solange unter Kühlung weiter gerührt, bis eine klare hellgelbe Lösung resultiert. Die Lösung wird dann 60 min mit 2500 g zentrifugiert. Es resultieren gelbbraune Rückstände und klare, schwach gelbgefärbte Überstände. Werden die erhaltenen Rückstände in Dichlormethan aufgenommen, so fällt nunmehr ein schwach gelber Feststoff aus und die überstehende Lösung färbt sich intensiv gelb. Das Problem dieser Reaktionsführung liegt darin, dass es bis jetzt noch nicht gelungen ist, die resultierenden Partikel in stabile Suspension zu überführen. Es zeigt sich an dieser Stelle, dass sich die schwach gelben Rückstände auch durch die erneute Aufnahme in Dichlormethan nicht weiter aufreinigen lassen. Die Analyse der

isolierten Rückstände im REM zeigt, dass die gewählte Reaktionsführung prinzipiell die Darstellung von etwa 50 nm großen Natriumchloridkristallen ermöglicht (siehe Abbildung 4.41).

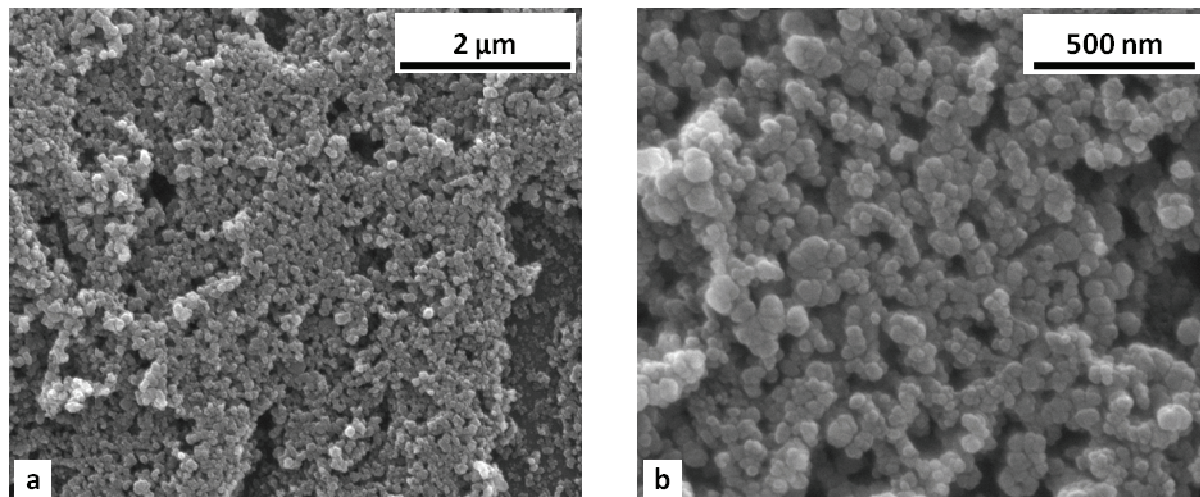


Abbildung 4.41: REM-Aufnahmen von Natriumchloridkristallen aus der Umsetzung des Diethylmalonats in teilweise dispergierter Form mit gelöstem Phenacylchlorid bei tiefer Temperatur.

Wie aus dem Übersichtsbild in Abbildung 4.41a ersichtlich wird, werden infolge der gewählten Synthesestrategie nahezu monodisperse Natriumchloridkristalle erhalten. In Abbildung 4.41b wird deutlich, dass der überwiegende Teil der sphärischen Partikel Durchmesser kleiner 50 nm aufweist. Darüber hinaus deuten die unscharfen Konturen der Partikel auf vorhandene organische Reaktionsprodukte hin. Eine vollständige Isolierung der Kristalle ist im Rahmen dieser Arbeit nicht gelungen. Auch die mehrfache Extraktion der Kristalle mit Dichlormethan führt hier nicht zum Erfolg. Versuche, die Partikel, durch Waschen der Rückstände in absolutiertem Ethanol von weiteren organischen Rückständen zu isolieren, führen darüber hinaus zu einem Wachstum der Kristalle (Abbildung 4.42).

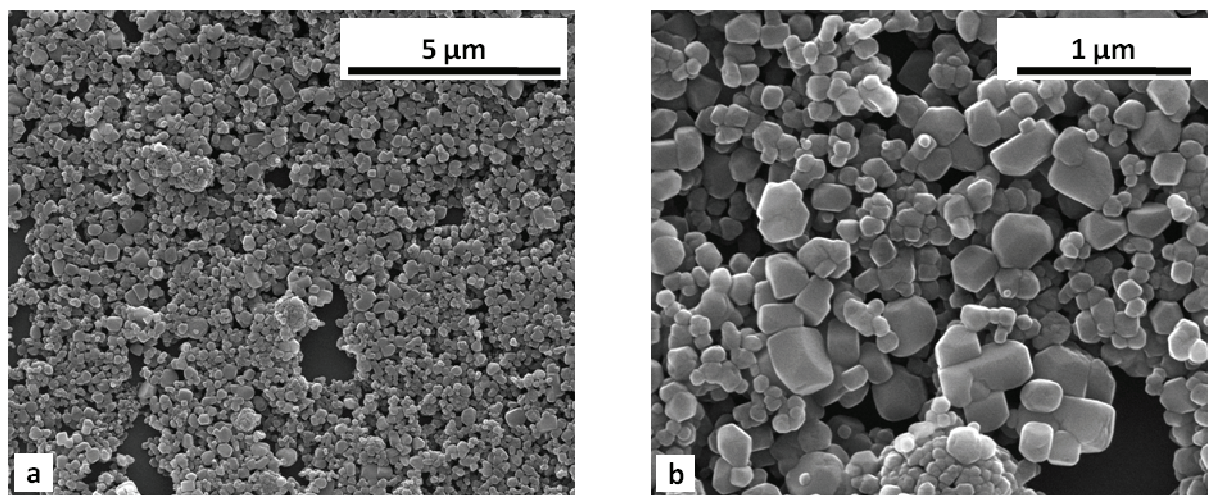


Abbildung 4.42: REM-Aufnahmen der Natriumchloridkristalle aus Abbildung 4.41 nach Waschen der Rückstände in Ethanol.

Die Isolierung der Kristalle in Ethanol führt zu einer polydispersen Größenverteilung der Natriumchloridkristalle. Auf der einen Seite liegt ein Großteil der Kristalle noch im ursprünglichen Größenbereich mit Partikelgrößen um die 50 nm. Auf der anderen Seite hat das Dispergieren der Partikel in Ethanol ein Kristallwachstum der Partikel zur Folge. Es resultieren schließlich kubische Kristalle mit Kantenlängen von etwa 500 nm.

Das beobachtete Kristallwachstum ist folgendermaßen zu erklären. Ethanol ist mit einem Dipolmoment von $5,77 \cdot 10^{-3}$ Cm im Vergleich zu Dichlormethan ($5,17 \cdot 10^{-3}$ Cm) ein relativ polares Lösungsmittel. Bei 25 °C beträgt die Löslichkeit von makroskopischem Natriumchlorid in Ethanol etwa $5,5 \text{ g L}^{-1}$.^[161] Die Löslichkeit der nanoskopischen Natriumchloridkristalle in Ethanol ist demnach ausreichend, um ein Partikelwachstum im Sinne der Ostwald-Reifung zu initiieren. Hinzu kommt, dass wir zuvor eine Stabilisierung der Partikel durch die organischen Komponenten postuliert haben. Wenn die organische Komponente durch die Extraktion mit Ethanol wiederum von den Kristallen entfernt werden sollte, so führt dies zum beobachteten Kristallwachstum. Hierfür sprechen einerseits die kubische Morphologie der neu gewachsenen Kristalle und andererseits die wesentlich klarer definierten Konturen der Kristalle in den REM-Aufnahmen.

Experimenteller Teil

Lösungsmittel-induzierte Alkylierung des Diethylmalonats in toluolischer Dispersion. 0,3 g (13 mmol) Natrium werden bei Raumtemperatur unter Schutzgas in 10 mL absolutiertem Ethanol gelöst. Nach vollständiger Umsetzung des Natriums werden zu der erhaltenen Lösung 2,08 g (13 mmol) Malonsäurediethylester gegeben und die Reaktionsmischung mit 20 mL absolutiertem Toluol versetzt. Die resultierende Lösung wird auf etwa -80 °C abgekühlt (Kühlung durch Isopropanol, das mit flüssigem Stickstoff eingefroren wird). Zu der resultierenden Dispersion werden dann 2,00 g (13 mmol) festes Phenacylchlorid gegeben. Die Reaktion wird durch Zugabe von weiteren 5 mL absolutiertem Ethanol initiiert und die Reaktionsmischung für 5-6 h bei -80 °C gerührt. Es resultiert eine klare und gelb gefärbte Lösung.

Isolierung der Natriumchloridkristalle. Die erhaltene Lösung wird 60 min mit 2500 g zentrifugiert. Die klaren, hellgelben Überstände werden verworfen und die gelbbraunen Rückstände in 40 mL absolutiertem Dichlormethan redispergiert und anschließend erneut bis zur vollständigen Separation der Phasen zentrifugiert. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis die erhaltenen Überstände deutlich farblos sind und sich im Sumpfkolben einer Destillation gravimetrisch kein Rückstand mehr nachweisen lässt. Die erhaltenen schwachgelben Rückstände werden hinsichtlich der Teilchengröße im REM analysiert.

Wir haben in der vorangegangenen Beschreibung gesehen, dass eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur eine Reduzierung der resultierenden Kristallgrößen zur Folge hat. Darüber hinaus können wir festhalten, dass die Löslichkeit des nanoskopischen Natriumchlorids in Ethanol ausreicht, um ein Partikelwachstum im Sinne der Ostwald-Reifung zu initiieren. An dieser Stelle ist es von besonderem Interesse zu überprüfen, ob bereits die zur Reaktion oder zur Isolierung der Kristalle verwendeten Lösungsmittel einen Einfluss auf das Kristallwachstum haben. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurde versucht,

die Reaktion der beiden Edukte im Sinne einer lösungsmittelfreien Reaktionsführung in geschmolzenem Phenacylchlorid (Fp. 56,5 °C) durchzuführen. Es zeigt sich aber vielmehr, dass die festen Edukte bereits bei Raumtemperatur eine merkliche Reaktion eingehen. Der Dampfdruck von Phenacylchlorid bei 20 °C beträgt 0,0053 mbar und ermöglicht offenbar eine Reaktion der festen Edukte über die Gasphase des Phenacylchlorids. Werden die Pulver bei Raumtemperatur vermischt, so resultiert nach einiger Zeit ein zähflüssiges, trübes und rotbraunes Öl. Versetzen wir diese Reaktionsmischung nun mit absolutiertem Dichlormethan, so resultieren ein schnell sedimentierender weißer Feststoff und der gelbe Überstand. Stabile Suspensionen lassen sich aus dem resultierenden Feststoff nicht darstellen. Die folgende Abbildung zeigt REM-Aufnahmen des isolierten Salzes.

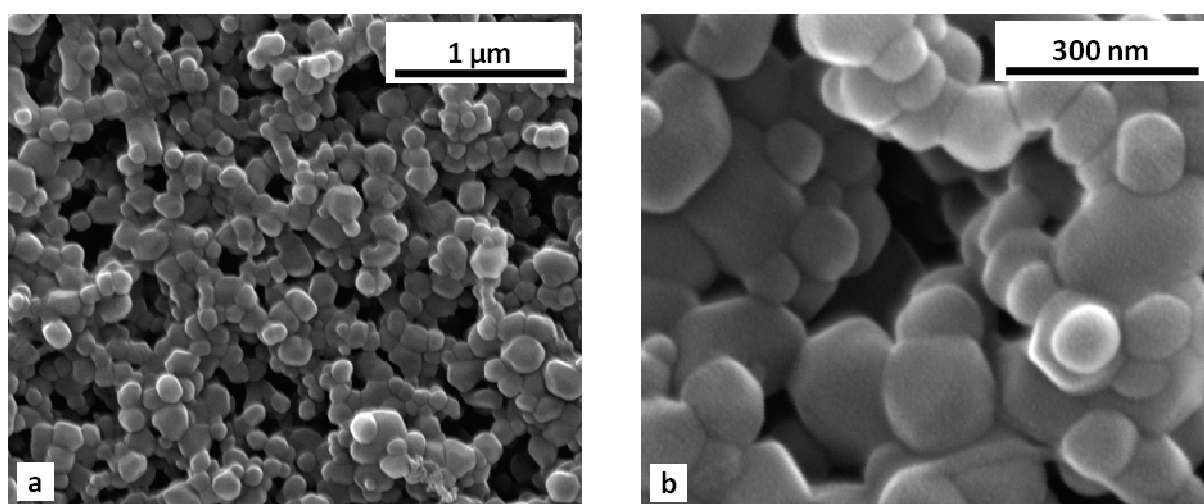


Abbildung 4.43: REM-Aufnahmen isolierter Natriumchloridkristalle aus der lösemittelfreien Umsetzung des Natriumdiethylmalonats mit festem Phenacylchlorid bei Raumtemperatur.

Die Analyse der Rückstände im REM zeigt, dass in diesem Fall sphärische Partikel mit Durchmessern im Bereich von wenigen 100 nm erhalten werden (siehe Abbildung 4.43). Es resultiert eine polydisperse Partikelgrößenverteilung von agglomerierten Partikeln. Die gezeigten Bilder verdeutlichen also, dass die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel für die Reaktion bei Raumtemperatur nur einen geringen bis gar keinen Einfluss auf die resultierenden Partikelgrößen

hat. Wir haben aber auch in diesem Fall die resultierenden Kristalle durch Extraktion der organischen Komponenten mit Dichlormethan isoliert. Was wir also noch nicht ausschließen können, ist ein Kristallwachstum der Natriumchloridpartikel infolge dieses Isolierungsprozesses. Zur Klärung dieser Frage bietet es sich an, das Rohprodukt dieser Reaktionsführung direkt im REM zu analysieren (Abbildung 4.44).

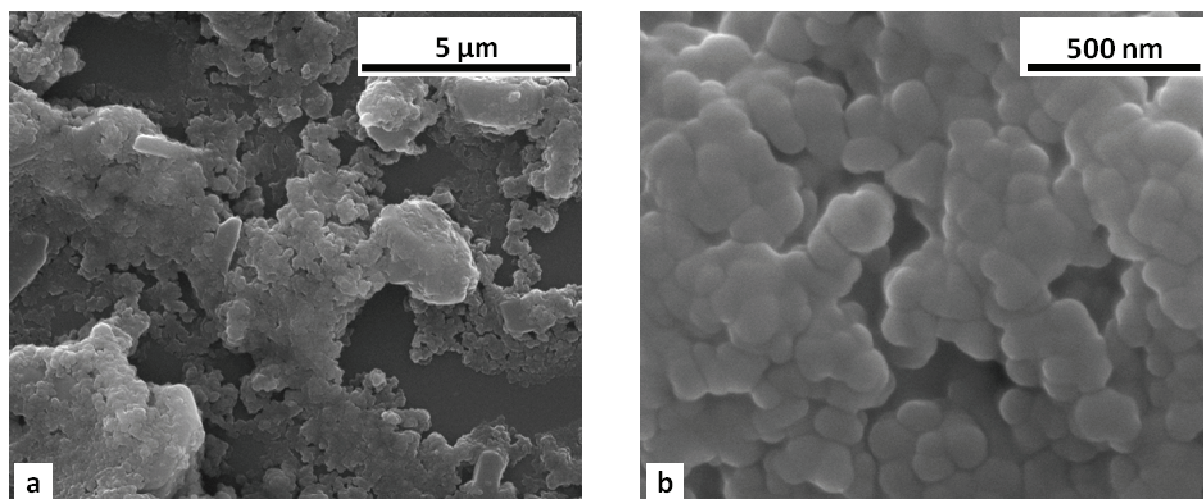


Abbildung 4.44: REM-Aufnahmen des Rohprodukts der lösemittelfreien Umsetzung des Natriumdiethylmalonats mit Phenacylchlorid bei Raumtemperatur.

Das Übersichtsbild in Abbildung 4.44a zeigt die eliminierten Natriumchloridkristalle zusammen mit dem umgebenden organischen Reaktionsprodukt. Die Untersuchung der Partikel im REM wird durch die unscharfen Konturen infolge der anwesenden organischen Komponenten erheblich erschwert. Die höher aufgelöste REM-Aufnahme in Abbildung 4.44b ermöglicht dennoch eine realistische Abschätzung der resultierenden Kristallgrößen. Vergleichen wir die Partikelgrößen mit denen aus Abbildung 4.43b, so finden wir hinsichtlich der durchschnittlichen Partikelgröße keine relevanten Unterschiede. Ein Kristallwachstum des nanoskopischen Natriumchlorids infolge der Isolierung der Kristalle in Dichlormethan kann also ausgeschlossen werden.

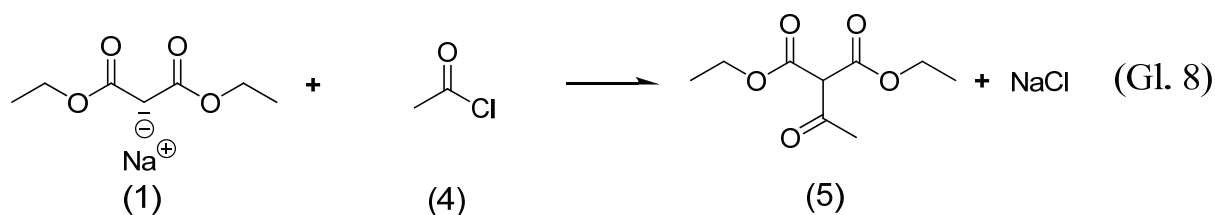
Experimenteller Teil

Reaktion von festem Diethylmalonat mit festem Phenacylchlorid bei Raumtemperatur. 0,3 g (13 mmol) Natrium werden unter Schutzgas in 10 mL absolutiertem Ethanol gelöst und mit 2,08 g (13 mmol) Malonsäurediethylester versetzt. Das Lösungsmittel wird bei Raumtemperatur im Ölpumpenvakuum entfernt und der resultierende weiße Feststoff unter Schutzgas mit einem Glasstab fein gemörsert. Zu dem festen Natriumdiethylmalonat werden 2,00 g (13 mmol) festes Phenacylchlorid gegeben und die Pulver durch intensives Rühren vermengt. Nach wenigen Minuten tritt eine Verflüssigung der Reaktionsmischung ein. Nach etwa 8-10 h resultiert ein trübes rotbraunes Öl, aus dem die resultierenden Natriumchloridkristalle durch Dispergieren des Öls in absolutiertem Dichlormethan isoliert werden können. Erhalten werden agglomerierte Natriumchloridkristalle mit einer polydispersen Größenverteilung, die sich über einen Bereich von etwa 75-300 nm erstreckt.

4.2.1.2 Acetylierung von Natriumdiethylmalonat durch Acetylchlorid

Analog zur Vorgehensweise von Paal und Kühn vor über 100 Jahren wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere Reaktionen des Natriumdiethylmalonats mit verschiedenen chlorhaltigen Verbindungen untersucht. In der zuvor beschriebenen Synthese zeigte sich bereits, dass mit einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auch im Durchschnitt größere Natriumchloridkristalle gebildet werden. Diese Beobachtung ist gleichbedeutend mit der Aussage, dass die Reaktivität der chlorierten Verbindungen einen erheblichen Einfluss auf die resultierenden Kristallgrößen haben sollte.

Im Folgenden wird nun eine Reaktion diskutiert, welche diese Aussage auf beeindruckende Art und Weise bestätigt. Es handelt sich hierbei um die Umsetzung des extrem reaktiven Acetylchlorids (**4**) mit Natriumdiethylmalonat (**1**) (siehe (Gl. 8)).



An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die gezeigte Reaktionsgleichung nur bedingt der Wirklichkeit entspricht. Das Diethylacetylmalonat (5) liegt in einem Gleichgewicht mit den beiden denkbaren Enolformen vor.^[162,163] Über die Analyse des organischen Rückstands in der ¹H-NMR-Spektroskopie wird die Enolform durch ein Signal bei einer chemischen Verschiebung von etwa 13 ppm bestätigt. Die chemische Verschiebung entspricht dem Literaturwert.^[164] Unser Interesse an dieser Reaktion gilt allerdings weniger den organischen Reaktionsprodukten, als vielmehr dem zu erwartendem Natriumchlorid.

Beginnen wir also die Diskussion dieser Reaktion mit Blick auf die resultierenden Kristallgrößen des eliminierten Salzes. Bei der Umsetzung des Natriumdiethylmalonats in toluolischer Lösung mit Acetylchlorid bei Raumtemperatur handelt es sich wie erwartet um eine sehr heftige und sofort einsetzende Reaktion. Es wird die sofortige Bildung eines voluminösen weißen Feststoffs in der Lösung beobachtet. Wird die Reaktionsmischung nach beendeter Zugabe nicht weiter gerührt, so sedimentiert der weiße Feststoff innerhalb kürzester Zeit. Der Feststoff wird durch Zentrifugation von der überstehenden Lösung getrennt und das Salz durch Extraktion der organischen Reaktionsprodukte in Dichlormethan isoliert. In Abbildung 4.45 sind REM-Aufnahmen des resultierenden Natriumchlorids gezeigt.

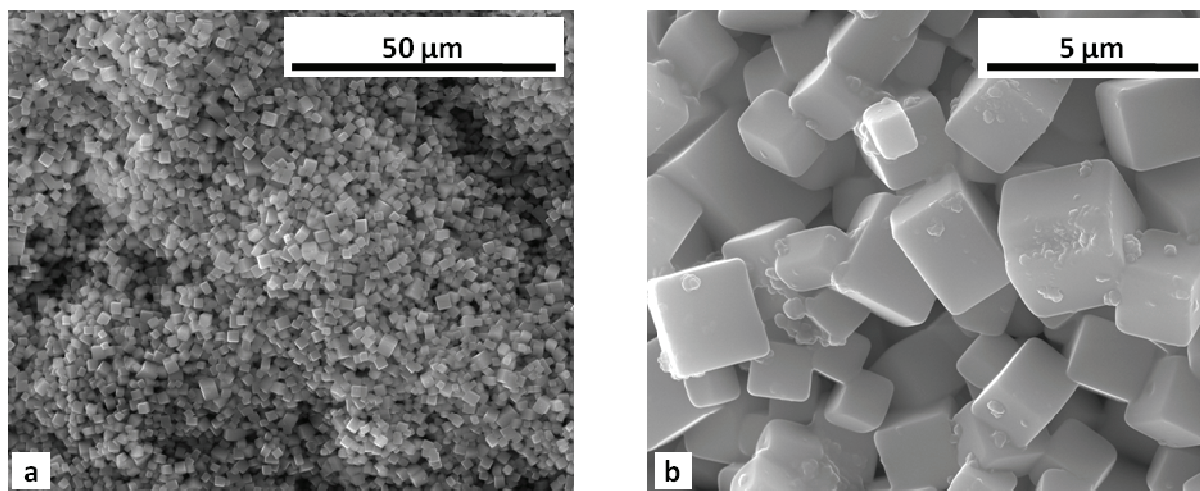


Abbildung 4.45: REM-Aufnahmen der Natriumchloridkristalle aus der Acetylierung des Natriumdiethylmalonats mit Acetylchlorid in Toluol bei Raumtemperatur.

Wie den REM-Aufnahmen in Abbildung 4.45 zu entnehmen ist, werden über diese Reaktion ausschließlich kubische Kristalle gebildet. Die Kantenlängen der meisten Kristalle liegen hier in einem Bereich zwischen 1 µm und 5 µm. Darüber hinaus sind eindeutig miteinander verwachsene Kristalle zu erkennen. Die heftig verlaufende Reaktion führt also infolge der resultierenden Reaktionswärme zu verhältnismäßig großen Natriumchloridkristallen und ist in der durchgeführten Art und Weise für die Synthese von nanoskopischen Kristallen zunächst nicht geeignet.

Wie bereits angedeutet, führt die Reaktion der gleichen Edukte bei tiefen Temperaturen allerdings zu Natriumchloridkristallen in einer vollkommen anderen Größenordnung. In Kapitel 4.2.1.1 wurde gezeigt, dass Phenacylchlorid und Natriumdiethylmalonat im festen Zustand miteinander reagieren.

Im Folgenden wird beschrieben, wie wir durch die Umsetzung von festem Natriumdiethylmalonat mit flüssigem Acetylchlorid bei extrem tiefen Temperaturen zu Natriumchloridkristallen im Größenbereich von wenigen hundert Nanometern gelangen. Zunächst einmal ist bei einer solchen Synthesestrategie davon auszugehen, dass es sich bei der Reaktion des reaktiven Feststoffs mit dem flüssigen Edukt um eine stark exotherme Reaktion handelt, innerhalb derer die Reaktionswärme nur schwer aus dem Reaktionsgemisch

abgeführt wird. Das Reaktionsgefäß mit dem festen Natriumdiethylmalonat wird dementsprechend vor der Reaktion für mehrere Minuten mit flüssigem Stickstoff auf $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter fortwährender Kühlung wird nun das flüssige Acetylchlorid tropfenweise zu dem festen Edukt gegeben. Eine ähnlich heftig verlaufende Reaktion wie bei der Umsetzung der Edukte in Lösung bei Raumtemperatur ist zu diesem Zeitpunkt nicht zu beobachten. Es zeigt sich, dass das zugegebene Acetylchlorid unter den gegebenen Bedingungen anscheinend vor Eintreten einer Reaktion ebenfalls gefriert (Fp. von **(4)** $-112\text{ }^{\circ}\text{C}$) und eine feste Reaktionsmischung entsteht. Wird dieser Reaktionsmischung nun die Kühlung durch den flüssigen Stickstoff entzogen, so taut die Reaktionsmischung langsam auf. Bei Raumtemperatur resultiert schließlich eine klare Reaktionsmischung mit teilweise sedimentiertem weißen Rückstand und einer deutlich zu erkennenden Trübung des farblosen Überstands. Die dispergierte Phase dieser Reaktionsmischung lässt sich also in eine schnell sedimentierende und eine verhältnismäßig langsam sedimentierende Fraktion unterteilen.

Die Natriumchloridkristalle werden durch Zentrifugation aus den erhaltenen Dispersionen isoliert. An dieser Stelle zeigt sich, dass die vollständige Entfernung der dispergierten Phase aus den Dispersionen bereits durch relativ kurze Zentrifugationszeiten bei 2500 g erreicht wird. Die Rückstände werden zur Entfernung der organischen Reaktionsprodukte mehrmals in Dichlormethan redispergiert und zur Phasenseparation erneut zentrifugiert. Werden die aufgereinigten Partikel in Dichlormethan redispergiert und die erhaltenen Suspensionen über die DLS charakterisiert, so lassen sich keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielen. Zur Analyse der Partikelgrößenverteilung des eliminierten Salzes wird daher der eingetrocknete Rückstand eines Tropfens einer frisch dispergierten Suspension im REM analysiert. Die REM-Aufnahmen in Abbildung 4.46 bilden demnach sowohl den schnell sedimentierenden als auch den langsam sedimentierenden Anteil der dispergierten Phase ab.

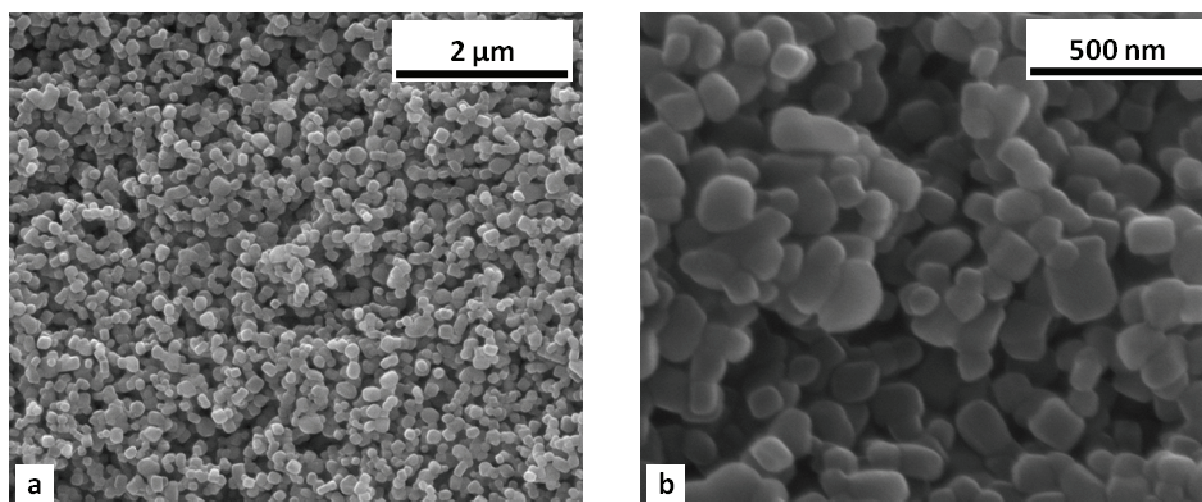


Abbildung 4.46: REM-Aufnahmen isolierter Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung von festem Natriumdiethylmalonat mit Acetylchlorid unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff.

Aus den gezeigten REM-Bildern werden zwei Dinge ersichtlich. Erstens wurde die durchschnittliche Kristallgröße durch die Erniedrigung der Reaktionstemperatur um einen Faktor größer zehn im Vergleich zur Reaktion in Lösung reduziert. Zweitens resultieren auch hier größtenteils kubische und stark agglomerierte Kristalle. Diese Agglomeration erklärt auch die Tatsache, dass sich die zunächst als hinreichend stabil erscheinenden Überstände der Suspensionen nicht über die DLS vermessen lassen.

In Kapitel 4.2.1.1 hatten wir eine organische Komponente diskutiert, die vergleichbar große Kristalle nicht nur vor der Agglomeration schützt, sondern darüber hinaus auch die thermodynamisch instabile oktaedrische Morphologie der dort beschriebenen Natriumchloridkristalle stabilisiert. Die Existenz dieser organischen Schutzschicht hatten wir durch IR-spektroskopische Untersuchung qualitativ nachgewiesen. Im Gegensatz zur Reaktion in Kapitel 4.2.1.1 erhalten wir in diesem Fall ein rein weißes Salz aus agglomerierten, kubischen Kristallen. Gemäß der bis hierhin gemachten Ausführungen sollten die Kristalle also gerade nicht von der postulierten organischen Schutzschicht umgeben sein. Analysieren wir die Rückstände allerdings im IR, so erhalten wir ein Spektrum, welches in der Anzahl und der Lage der Absorptionsbanden exakt dem IR-Spektrum in Abbildung 4.38 entspricht (Abbildung 4.47).

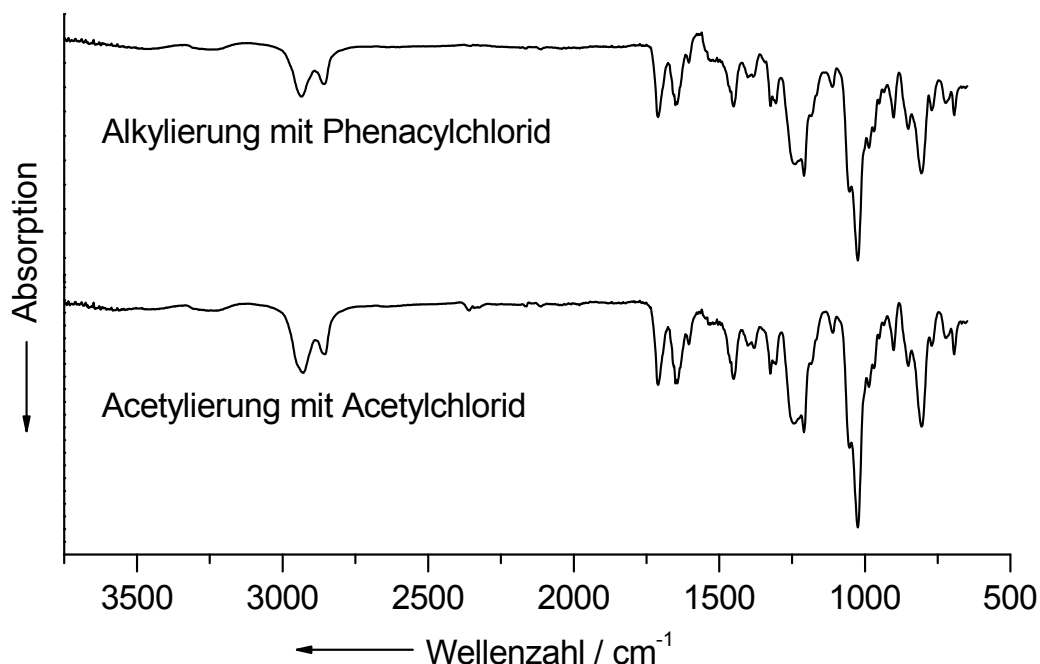


Abbildung 4.47: IR-Spektren der aufgereinigten Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung des Natriumdiethylmalonats mit Phenacyl- und Acetylchlorid im direkten Vergleich.

Auf der einen Seite bestätigt dieses Ergebnis die Vermutung, dass es sich bei der nicht abzutrennenden organischen Komponente um ein Derivat des Malonsäurediethylesters handelt, welches weder die Acetyl-, noch die Phenacylgruppe beinhaltet. Auf der anderen Seite stellt das Ergebnis aber auch unser Postulat der schützenden Funktion in Frage.

Versuchen wir den Massenanteil der organischen Komponente über die Thermogravimetrie zu quantifizieren, so ergibt sich ein erster Hinweis zur Klärung dieses Widerspruchs. Die TG-Analyse des isolierten Salzes zeigt über einen Temperaturbereich bis hin zu 600 °C keinen erkennbaren Massenverlust. Der Massenanteil der organischen Komponente in der Probe ist demnach äußerst gering. Es ist also möglich, dass die Konzentration der organischen Komponente zu gering ist, um die Agglomeration der Partikel zu verhindern. Dieser Klärungsversuch greift allerdings nicht, falls es sich bei der organischen Schutzschicht um eine Monolage von adsorbierten organischen Molekülen handeln sollte. Der Massenanteil einer derartigen Monolage ließe sich in der Thermogravimetrie vermutlich nicht nachweisen.

Vielmehr können wir davon ausgehen, dass die vermutlich sehr schnell und heftig verlaufende Reaktion hier die Ausbildung der thermodynamisch instabilen oktaedrischen Natriumchloridkristalle verhindert. Da wir eine Wechselwirkung zwischen den Carbonylfunktionen eines Derivats des Malonsäurediethylesters und den positiv polarisierten (111)-Flächen der oktaedrischen Kristalle postuliert haben, erklärt sich somit auch das Agglomerieren der Partikel infolge der fehlenden Schutzschicht.

Darüber hinaus wird innerhalb einer derart heterogenen Reaktionsführung die Abfuhr der entstehenden Reaktionswärme durch das fehlende Lösungsmittel erheblich erschwert. Wir können also eine Agglomeration der Partikel infolge der lokal auftretenden Temperaturspitzen nicht ausschließen. Außerdem ist die Konzentration der reaktiven Zentren pro Volumeneinheit innerhalb der Reaktionsmischung im Vergleich zu einer Reaktion in Lösung stark erhöht. Auf der einen Seite führt dies zu einer höheren Anzahl von Nukleationskeimen pro Volumeneinheit und somit zu verhältnismäßig vielen Kristallen. Auf der anderen Seite wird hierdurch aber auch die Agglomeration der nahe beieinander liegenden Kristallen gefördert.

Es stellt sich also die Frage, ob wir die positiven Auswirkungen der beschriebenen Temperaturniedrigung im Bezug zur Teilchengröße auf eine Reaktion in Lösung übertragen können. Bleiben wir bei einem System in toluolischer Lösung, so können wir die Reaktionstemperatur (begrenzt durch den Gefrierpunkt des Toluols) theoretisch bis etwa $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ erniedrigen. Nehmen wir an, dass die solvensfreie Reaktion in dem Moment abläuft, in dem das Acetylchlorid wieder flüssig wird (Fp. $-112\text{ }^{\circ}\text{C}$), so ergibt sich hier eine habe.

In der folgenden Diskussion zeigen wir, dass dieser Unterschied keinen Einfluss auf die Partikelgrößen und deren Größenverteilung der gebildeten Natriumchloridkristalle hat. Wir erstellen eine toluolische Lösung des Natriumdiethylmalonat und kühlen diese mit einer flüssig Stickstoff-Essen, im Oktober 2009

Isopropanol-Kältemischung auf etwa $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ und geben das Acetylchlorid unter Schutzgas tropfenweise zu der gekühlten Lösung. Es ist wiederum eine heftig verlaufende Reaktion zu beobachten. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung wie in den vorangegangenen Beschreibungen aufgearbeitet. Auch hier zeigt sich, dass wir durch Dispergieren der Kristalle in Dichlormethan wiederum eine schnell und eine langsam sedimentieren Fraktion der dispergierten Phase erhalten. In Abbildung 4.48 sind REM-Bilder der isolierten Kristalle dargestellt. Die untersuchten Rückstände stammen aus einer frisch dispergierten Suspension und sind für beide dispergierten Phasen repräsentativ.

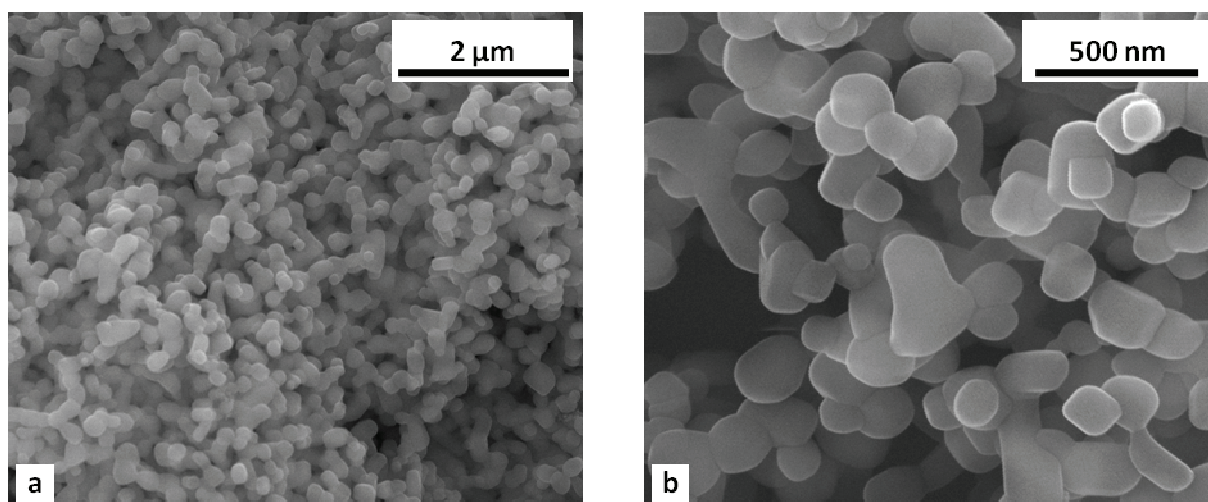


Abbildung 4.48: REM-Aufnahmen isolierter Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung von Natriumdiethylmalonat mit Acetylchlorid in Toluol unter Kühlung auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die REM-Aufnahme in Abbildung 4.48a belegt eine nahezu monodisperse Partikelgrößenverteilung. Der Großteil der Partikel weist eine deformiert kubische Morphologie auf. Die deformierte Form der Kristalle ergibt sich durch gekappte und stark abgerundete Würfecken. Die Partikel liegen in einem Größenbereich um die 150 nm. In Abbildung 4.48b sind deutlich agglomerierte Partikel zu erkennen. Für die abschließende Charakterisierung der Partikel werden diese über die Röntgenbeugung analysiert (Abbildung 4.49).

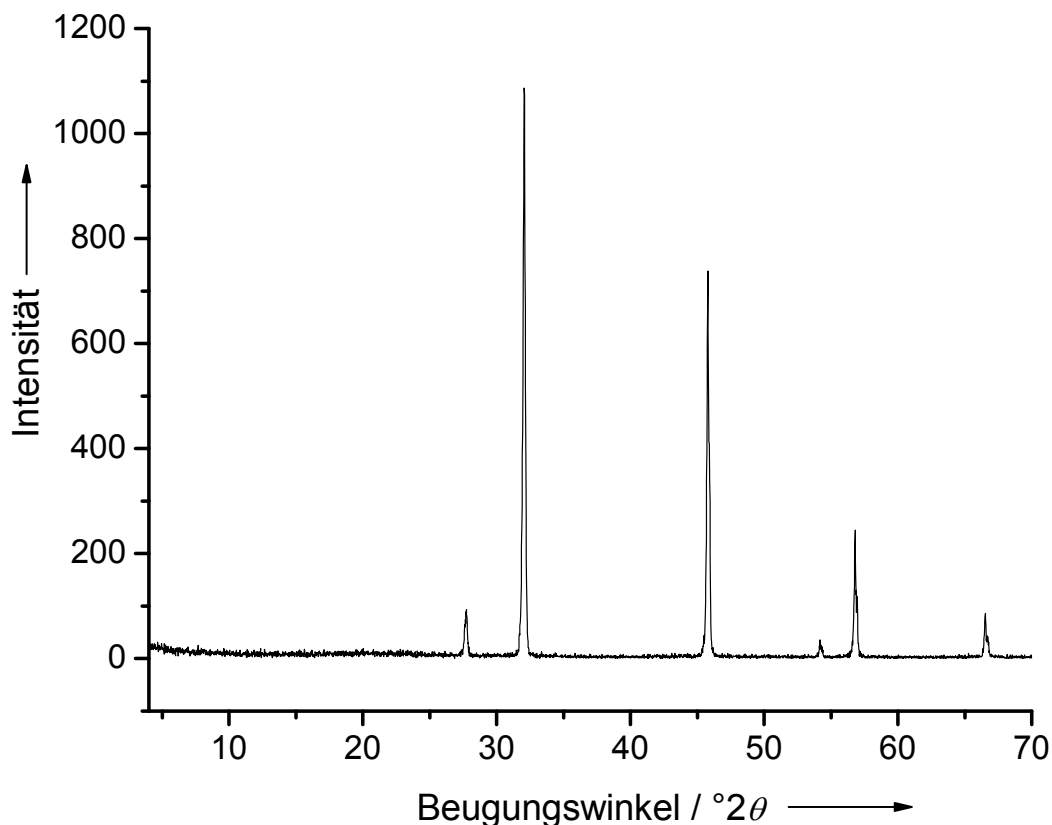


Abbildung 4.49: Diffraktogramm der isolierten Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung von Natriumdiethylmalonat mit Acetylchlorid in Toluol unter Kühlung auf -80 °C.

Die Intensität der Reflexe und der Reflexlagen des gezeigten Diffraktogramms bestätigen das Vorliegen von kristallinem Natriumchlorid.

Experimenteller Teil

Darstellung des Natriumdiethylmalonats (1). 0,3 g (13 mmol) Natrium werden in 10 mL absolutiertem Ethanol bei Raumtemperatur unter Schutzgas gelöst. Zu der Lösung werden 2,08 g (13 mmol) Malonsäurediethylester gegeben.

Reaktion von (1) mit Acetylchlorid in Lösung bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung (1) wird mit 10 mL Toluol versetzt. Zu der resultierenden Lösung werden unter Schutzgas 1,02 g (13 mmol) Acetylchlorid gegeben. Die Synthese führt zu überwiegend mikrometergroßen Kristallen.

Reaktion von festem Natriumdiethylmalonat mit Acetylchlorid bei -196 °C.

Das Ethanol aus der Synthese des Natriumdiethylmalonats wird im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur abgezogen. Das resultierende weiße Salz wird mit einem Glasstab fein gemörsert. Das Reaktionsgefäß mit dem Salz wird in flüssigem Stickstoff auf -196°C abgekühlt und das Acetylchlorid in flüssiger Form im leichten Überschuss (15 mmol Acetylchlorid auf 13 mmol Natriumdiethylmalonat) tropfenweise über 5 min zu dem gekühlten Salz gegeben. Die Kühlung wird entfernt, und die resultierende feste Reaktionsmischung verflüssigt sich während der Aufwärmphase. Es resultieren eine trübe, farblose Suspension und ein weißer, sedimentierter Rückstand. Das eliminierte Natriumchlorid liegt überwiegend in Form kubischer, agglomerierter Partikel in einem Größenbereich von etwa 100-200 nm vor.

Reaktion von (1) mit Acetylchlorid in Lösung bei -80 °C. Zu der ethanolischen Lösung des Natriumdiethylmalonats werden 20 mL absolutiertes Toluol gegeben. Die Reaktionslösung wird mit einer Kältemischung aus flüssigem Stickstoff und Isopropanol auf etwa -80 °C gekühlt und das Acetylchlorid äquimolar über 5 min langsam zu der Lösung hinzugegeben. Es resultieren agglomerierte kubische Kristalle in einem Größenbereich von etwa 150 nm.

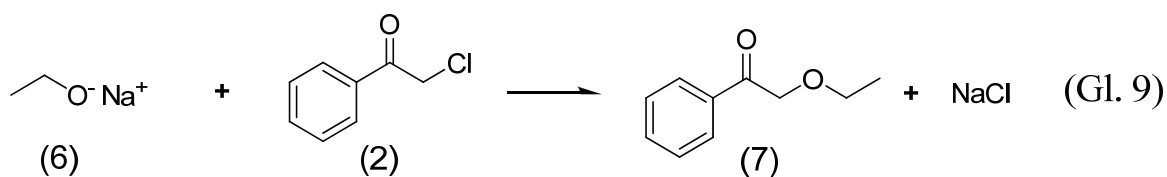
Isolierung und Charakterisierung der Natriumchloridkristalle. Die Isolierung des eliminierten Natriumchlorids erfolgt durch Zentrifugation der Reaktionsmischung und mehrmaliges Waschen der Kristalle mit Dichlormethan (Experimenteller Teil Kapitel 4.2.1.1). Die Partikel werden im REM hinsichtlich der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung analysiert. Nicht von den Partikeln abzutrennende organische Reaktionsprodukte werden über die IR-Spektroskopie analysiert. Der Massenanteil dieser Komponenten in den Proben wird über die TG bestimmt.

4.2.2 Reaktion von Phenacyl- und Acetylchlorid mit Natriumethanolat

In Kapitel 4.2.1 haben wir die Malonestersynthese, eine gängige Reaktion der organischen Synthesechemie, und deren Potential zur Darstellung nanoskopischer Natriumchloridkristalle diskutiert. Bis hierhin haben wir in dem untersuchten System die chlorierten Kohlenwasserstoffe variiert und den Einfluss dieser Änderung auf das Kristallwachstum der Kristalle beschrieben. Darüber hinaus haben wir postuliert, dass ein Derivat des Malonesters in einigen der diskutierten Synthesen einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Kristallwachstum und die Kristallmorphologie der eliminierten Salze ausübt. Eine Möglichkeit diese Aussage zu prüfen besteht darin, dass wir innerhalb der beschriebenen Reaktionen das Natriummalonat durch eine andere reaktive Natriumverbindung ersetzen und diese mit den entsprechenden chlorierten Verbindungen reagieren lassen. In den folgenden Kapiteln werden solche Umsetzungen beschrieben und die resultierenden Kristallgrößen mit denen aus Kapitel 4.2.1 verglichen. Als reaktive Natriumverbindung wird Natriumethanolat verwendet und im Sinne einer Williamson'schen Ethersynthese mit Phenacylchlorid beziehungsweise im Sinne einer Veresterung mit Acetylchlorid umgesetzt.

4.2.2.1 Alkylierung von Natriumethanolat durch Phenacylchlorid

In der organischen Chemie ist Natriumethanolat (6) ein klassisches Reagenz zur Darstellung von Ethylethern. Die Umsetzung des Natriumethanols mit Phenacylchlorid sollte gemäß der folgenden Reaktionsgleichung ablaufen.



Das Natriumethanolat wird durch Lösen des Natriums in absolutiertem Ethanol dargestellt. Um die Synthese schließlich unter identischen Bedingungen wie die Malonestersynthesen durchzuführen, wird zu dieser ethanolischen Lösung etwa das gleiche Volumen absolutiertes Toluol gegeben. Zu dieser Lösung wird dann eine äquimolare Menge von in Toluol gelöstem Phenacylchlorid zugetropft.

Die Umsetzung von primären Alkoholaten mit primären Halogenverbindungen verläuft in der Regel nahezu quantitativ und bei moderaten Temperaturen. Das vorgeschlagene organische Reaktionsprodukt (**7**) (2-Ethoxy-1-phenylethanon) der Reaktion wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch weder isoliert noch identifiziert. Die Ausbeuten des eliminierten Natriumchlorids im Bezug zur theoretischen Masse sind nahezu quantitativ. Hinsichtlich der Geschwindigkeit dieser Reaktion kann gesagt werden, dass sie für die gewählten Ansatzgrößen sowohl bei -80 °C als auch bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten abläuft. Eine Temperaturabhängigkeit der resultierenden Kristallgrößen oder Morphologie ist für diese Reaktion nicht zu beobachten. Das eliminierte Natriumchlorid sedimentiert sofort und in der überstehenden Lösung lassen sich weder über die DLS noch über die Rasterelektronenmikroskopie weitere Natriumchloridkristalle nachweisen. Die Isolierung des Salzes wurde durch Extraktion der organischen Komponenten mit Dichlormethan durchgeführt. Ein Redispergieren des sedimentierten und aufgereinigten Salzes in Dichlormethan ist nicht möglich. Eine Größenbestimmung der Partikel über die DLS gelingt in Folge der schnell sedimentierenden Partikel ebenfalls nicht. Diese Beobachtungen deuten bereits entweder auf sehr große Kristalle oder auf stark agglomerierte Partikel hin. Die aufgereinigten Salze werden im REM analysiert (Abbildung 4.50).

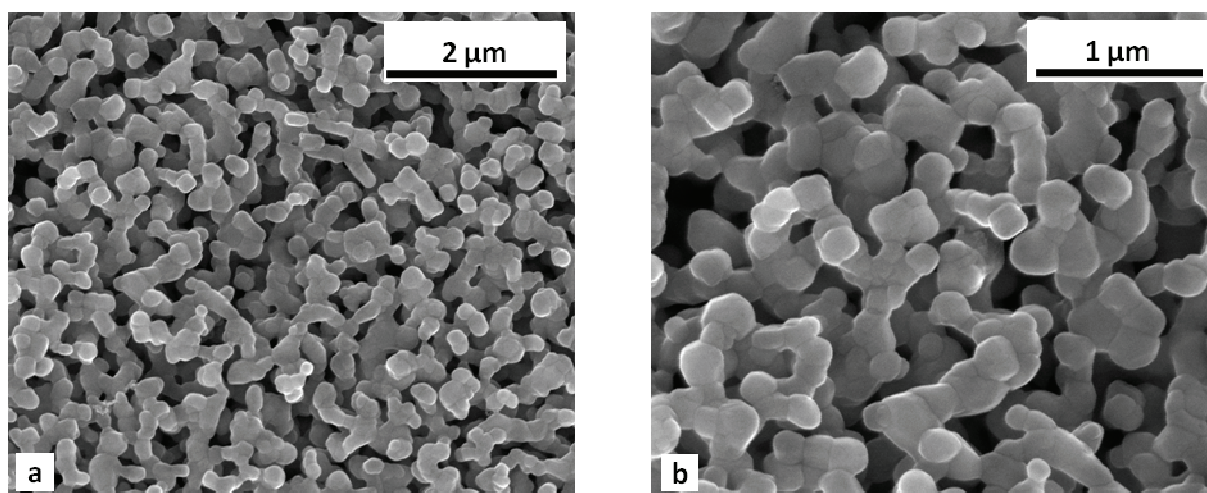
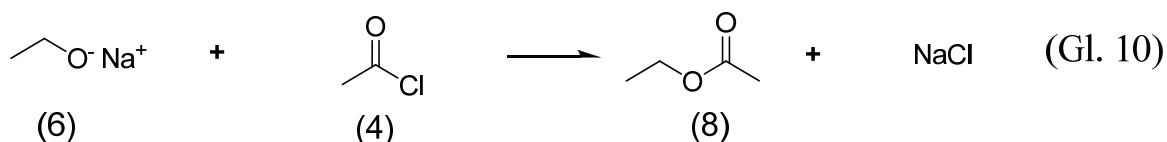


Abbildung 4.50: REM-Aufnahmen der Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung von Natriumethanolat mit Phenacylchlorid in Lösung bei Raumtemperatur.

Wie wir den REM-Bildern entnehmen können, liegen die Partikelgrößen der gebildeten Natriumchloridkristalle in einem Bereich von etwa 100-250 nm. Die Dimensionen der Primärkristalle liegen demnach in einem Größenbereich, in dem auch die Kristalle des eliminierten Natriumchlorids aus der Malonestersynthese liegen. Die Morphologie der Kristalle ist überwiegend kubisch mit abgerundeten Würfecken. Darüber hinaus bilden die REM-Aufnahmen stark agglomerierte Partikel ab. Vereinzelt isoliert vorliegende Kristalle lassen sich nicht nachweisen, und die Dimension des Agglomerats erstreckt sich praktisch über den gesamten Bereich des Übersichtsbildes in Abbildung 4.50a. Die agglomerierten Kristalle bilden ein dreidimensionales Netzwerk aus submikrometergroßen Natriumchloridkristalliten. In den EDX-Aufnahmen der isolierten Salze sind weder Spuren von Kohlenstoff noch von Sauerstoff enthalten. Dies ist ein Hinweis darauf, dass in diesem System eine organische Schutzschicht, wie wir sie für die Kristalle der Malonestersynthese postuliert haben, fehlt.

4.2.2.2 Acetylierung von Natriumethanolat durch Acetylchlorid

Betrachten wir als nächstes die Umsetzung von Natriumethanolat (**6**) mit Acetylchlorid (**4**) zum Ethylacetat (**8**).



Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine klassische Veresterung eines Carbonsäurehalogenids nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Aus der Sicht der organischen Chemie macht es keinen Sinn, die Reaktion in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und Toluol durchzuführen. Um vergleichbare Ergebnisse im Bezug zur Malonestersynthese zu erhalten, wird aber auch in diesem Fall ein gesättigtes Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und Toluol hergestellt. Hierzu wird das Diethylmalonat in ethanolischer Lösung mit gerade soviel Toluol versetzt, dass das Malonat als gelartige Masse ausfällt. Anschließend wird die Mischung mit wenig Ethanol versetzt, woraufhin das Malonat wieder in Lösung geht. Das Acetylchlorid wird äquimolar zu dieser Lösung getropft. Die Beobachtungen, die wir während dieser Synthese machen, gleichen den Beobachtungen aus Kapitel 4.2.2.1. Eine Temperaturabhängigkeit der resultierenden Kristallgrößen, deren Größenverteilung oder Morphologie ist für diese Reaktion nicht zu beobachten. Die Reaktion verläuft sowohl bei -80 °C als auch bei Raumtemperatur heftig und unter quantitativer Eliminierung des Natriumchlorids. Die resultierenden Kristalle lassen sich nicht in Dichlormethan redispergieren und zeigen nach der Isolierung im EDX keine quantifizierbaren Spuren von Kohlenstoff oder Sauerstoff. Da es sich bei dem Produkt der organischen Synthese um das flüchtige Ethylacetat handelt, ist dies allerdings auch nicht zu erwarten. Die isolierten Natriumchloridkristalle sind in Abbildung 4.51 abgebildet.

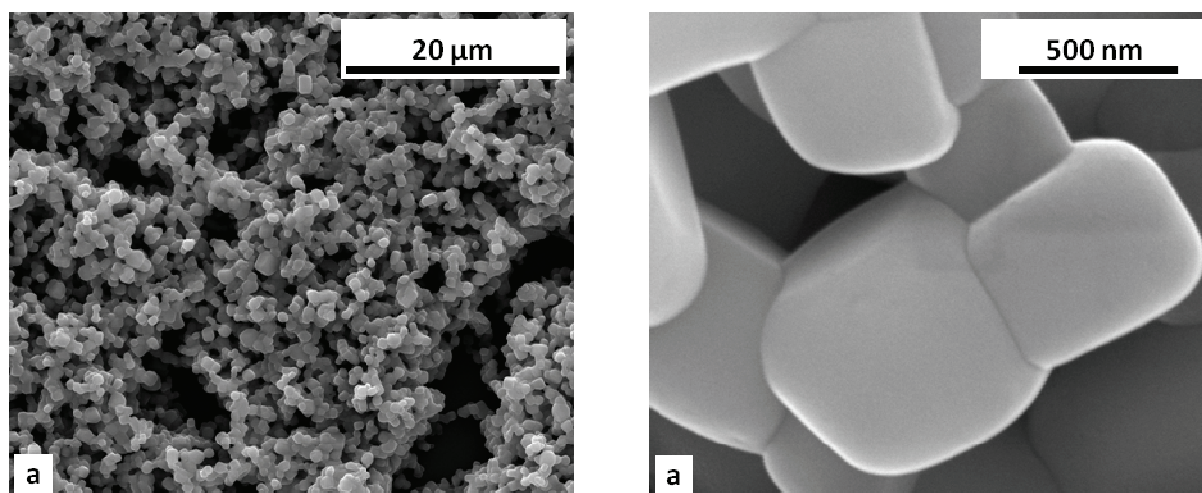


Abbildung 4.51: REM-Aufnahmen der Natriumchloridkristalle aus der Umsetzung von Acetylchlorid mit Natriumethanolat bei Raumtemperatur.

Die REM-Aufnahmen zeigen kubische und stark agglomerierte Natriumchloridkristalle. Die Größen der einzelnen Kristalle der Agglomerate liegen zwischen 250-500 nm. Im Vergleich zur Reaktion des Acetylchlorids mit Natriumdiethylmalonat in Lösung bei Raumtemperatur werden während dieser Reaktion Natriumchloridkristalle gebildet, die etwa um den Faktor 10 kleiner sind. Die gebildeten Aggregate ähneln denen aus der Reaktion des Natriumethanolats mit Phenacylchlorid. Die einzelnen Kristallite sind über nahezu den gesamten Ausschnitt des Übersichtsbildes in Abbildung 4.51a interkonnektierend miteinander verbunden. Ob die Agglomeration der Partikel bereits in Lösung stattfindet oder erst während der Isolierung, lässt sich schwer nachweisen. Die Tatsache, dass die Partikel schon in der Reaktionslösung zur schnellen Sedimentation neigen, spricht für die Agglomeration in Lösung. Auch hier scheint keine der organischen Komponenten das Agglomerieren der Partikel in der Reaktionsmischung zu verhindern.

Experimenteller Teil

Darstellung des Natriumethanolats (6). 0,3 g (13 mmol) Natrium werden in 10 mL absolutem Ethanol bei Raumtemperatur unter Schutzgas gelöst.

Reaktion von (6) mit Phenacylchlorid (2) in Lösung bei Raumtemperatur.

Zu der ethanolischen Lösung (13 mmol Natriumethanolat) werden zunächst 10 mL absolutiertes Toluol gegeben und dann eine Lösung aus 2,00 g (13 mmol) Phenacylchlorid in 20 mL absolutiertem Toluol zugetropft.

Reaktion von (6) mit Acetylchlorid (4) in Lösung bei Raumtemperatur.

Zu der ethanolischen Lösung (13 mmol Natriumethanolat) werden 20 mL absolutiertes Toluol gegeben und dann 1,02 g (13 mmol) Acetylchlorid zugetropft.

Isolierung und Charakterisierung der Natriumchloridkristalle. Die Isolierung des eliminierten Natriumchlorids erfolgt durch Zentrifugation der Reaktionsmischung und mehrmaliges Waschen der Kristalle mit Dichlormethan (Experimenteller Teil Kapitel 4.2.1.1). Die Partikel werden im REM hinsichtlich der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung analysiert.

4.2.2.3 Zusammenfassung

In Kapitel 4.2.1.1 wurde eine Reaktion beschrieben, für die vor über 100 Jahren die Synthese von kolloidalem Natriumchlorid postuliert wurde.^[148] Es handelt sich hierbei um die Reaktion des Natriumdiethylmalonats mit Phenacylchlorid zum alkylierten Malonsäurediethylester. Der kolloidale Charakter des eliminierten Salzes dieser Reaktion wurde hier erstmals durch Analysemethoden der modernen Chemie bestätigt. Darüber hinaus wurde eine Syntheseroute entwickelt, an deren Ende monodisperse Systeme aus Natriumchloridkristallen mit Partikelgrößen im Bereich von 200 nm stehen.^[165] In Dichlormethan dispergierte Kristalle dieser Größenfraktion bilden stabile Suspensionen. In der Literatur existiert derzeit kein vergleichbares Verfahren zur Synthese von monodispersen Alkalimetallhalogeniden. Die Stabilität der Suspensionen resultiert daraus, dass die Kristalle von einer organischen Verbindung umgeben sind, die ein Agglomerieren der Partikel verhindert. Qualitativ konnte eine

solche Schutzschicht über die IR-Spektroskopie und die Thermogravimetrie nachgewiesen werden. Die eindeutige Charakterisierung der organischen Verbindung ist hingegen nicht gelungen. Im betreffenden IR-Spektrum fehlen allerdings die charakteristischen Absorptionsbanden des aromatischen Systems des Phenacylchlorids. Außerdem entspricht das Spektrum weder den Spektren der Edukte noch dem Spektrum des Produkts der Reaktion. In der Summe können wir also davon ausgehen, dass es sich bei der organischen Komponente nicht um das alkylierte Derivat des Malonsäurediethylesters handelt.

Eine Bestätigung für diese These liefert uns die Umsetzung des Malonats mit Acetylchlorid. Auf den Kristallen der Reaktion lässt sich erneut eine organische Schicht nachweisen, die im IR-Spektrum exakt die gleichen Absorptionsbanden wie in dem zuvor diskutierten Beispiel aufweist. Eine Stabilisierung der Kristalle durch den alkylierten oder acetylierten Ester kann also ausgeschlossen werden. In den IR-Spektren lassen sich charakteristische Absorptionsbanden für die Carbonylgruppen von Estern oder Enolaten nachweisen. Wir gehen davon aus, dass sich zwischen diesen Carbonylgruppen und den positiv polarisierten (111)-Flächen des Natriumchlorids Wechselwirkungen ergeben, die zu einer Stabilisierung der Partikel in Dichlormethan führen. In der Literatur werden vergleichbare elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Formamid oder Harnstoff und Natriumchloridkristallen beschrieben.^[152,156,166] Darüber hinaus lässt sich hierdurch auch die Bildung der beobachteten oktaedrischen und kubooktaedrischen Natriumchloridkristalle erklären.^[154,156]

Des Weiteren wurde in diesem Kapitel die Reaktion des Phenacylchlorids und des Acetylchlorids mit Natriumethanolat beschrieben. Für diese Synthesen konnte ebenfalls die Bildung von nanoskopischem Natriumchlorid beobachtet werden. In beiden Fällen handelt es sich allerdings um stark agglomerierte und kubische Kristalle des Salzes. Da sich in diesen Fällen keine organischen Rückstände auf den Kristallen nachweisen lassen, wird hier unsere These von einem stabilisierend wirkenden Derivat des Malonesters indirekt bestätigt.

4.3 Submikrometergroße Natriumchloridkristalle als Porogen

In den vorangegangenen Kapiteln wurden verschiedene Wege zur Darstellung von submikrometergroßen und nanoskopischen Natriumchloridkristallen aufgezeigt. In den Ausführungen zum thematischen Hintergrund dieser Arbeit und explizit im Kapitel Porogenverfahren (siehe Kapitel 3.2.2) wurde die Motivation dieser Untersuchungen dargelegt. Poröse Materialien spielen im Bereich der Biomaterialwissenschaften eine entscheidende Rolle wenn es darum geht, wirkungsvolle Konstrukte für den regenerativen Knochenersatz oder das *tissue engineering* im Allgemeinen zur Verfügung zu stellen. Die Verwendung von Natriumchlorid als Porogen zur Darstellung solcher Strukturen ist ein gängiges Verfahren, welches insbesondere durch die toxikologische Unbedenklichkeit der Porogenpartikel von besonderer Bedeutung ist. Im Folgenden wird beschrieben, wie sich die submikrometergroßen Natriumchloridkristalle aus der Festkörperpolymerisation des Natrium-2-chlorpropionats als Porogene für die Erzeugung poröser Strukturen einsetzen lassen.

4.3.1 Hierarchisch poröse Systeme und Knochenersatzmaterialien

Das in Kapitel 3.2.3 beschriebene physikalische Aufschäumen von Polymeren mit überkritischem Kohlenstoffdioxid führt zu geschlossenporigen Schäumen, welche nur bedingt den Ansprüchen der klinischen Forschung an Knochenersatzmaterialien genügen. Selbst wenn innerhalb der makroporösen Systeme vereinzelt miteinander verbundene Poren vorliegen, so bildet die Vielzahl der isolierten Poren eine natürliche Barriere für die ungehinderte Diffusion von Materie durch das poröse Material. Die Synthese von offenporigen und hierarchisch porösen Systemen ist demnach von besonderem Interesse für die Biomaterial-Forschung.^[167] In Kapitel 3.2.2 wurde beschrieben, wie sich über das Porogenverfahren Materialien mit einer offenen Porosität erzeugen lassen. Im Folgenden wird die Synthese von hierarchisch porösen Strukturen durch die Kombination der beiden Verfahren beschrieben.

4.3.1.1 Hierarchisch poröses Polylactidkomposit

Gemäß der bis hierhin gemachten Ausführungen sollen submikrometergroße Natriumchloridkristalle für die Darstellung der hierarchisch porösen Polylactidschäume verwendet werden. In Kapitel 4.1.2.2 wurden die Synthese und die Isolierung solcher Natriumchloridkristalle über die thermisch initiierte Polymerisationsreaktion des Natrium-2-chlorpropionats beschrieben. Die erhaltenen Kristalle haben eine durchschnittliche Größe von etwa 400 nm und weisen eine Größenverteilung im Bereich von 200-1000 nm auf. Die Kristalle entsprechen also in keiner Hinsicht den ursprünglich geforderten monodispersen, nanoskopischen Alkalimetallhalogenidsystemen. Die Entscheidung, dennoch diese Kristalle für die Synthese des porösen Polylactidkomposits zu verwenden, lässt sich folgendermaßen begründen. Betrachten wir zur Erklärung den biomaterialwissenschaftlichen Hintergrund des aufzuschäumenden Kompositmaterials.^[33,37,38] Dieses besteht aus einer Mischung von vier Teilen Poly(*D,L*-lactid) zu einem Teil Calciumcarbonat (in den folgenden Kapiteln als PDLA/Calcit 4:1 gekennzeichnet). Das Komposit hat sich sowohl in Zellkulturexperimenten als auch im Tierversuch als hinreichend biokompatibel erwiesen.^[1] Bringen wir nun Natriumchloridkristalle in ein bestehendes Biomaterial ein, so ist dies zunächst nur dann sinnvoll, wenn diese aus biomedizinischer Sicht als unbedenklich einzustufen sind. Einige der zuvor beschriebenen Synthesen zur Darstellung von submikrometergroßem Natriumchlorid ließen allerdings die Frage offen, in welchem Maße die isolierten Kristalle von einer nicht abzutrennenden Schicht der organischen Reaktionsprodukte umgeben sind. Für die Kristalle aus der Polymerisation des Natrium-2-chlorpropionats würde diese Schicht allerdings aus Polylactid oder Oligomeren der Milchsäure bestehen. Da dieses wiederum innerhalb des Kompositmaterials die aufzuschäumende Komponente bildet, ist die Verwendung dieser Kristalle für Synthesen poröser Biomaterialien aus toxikologischer Sicht unbedenklich. Die REM-Aufnahmen in Abbildung 4.52

zeigen die Natriumchloridkristalle, welche für die im Anschluss beschriebene Darstellung der hierarchisch porösen Formkörper verwendet werden. Die Synthese und die Isolierung der Kristalle werden gemäß Kapitel 4.1.2.2 durchgeführt.

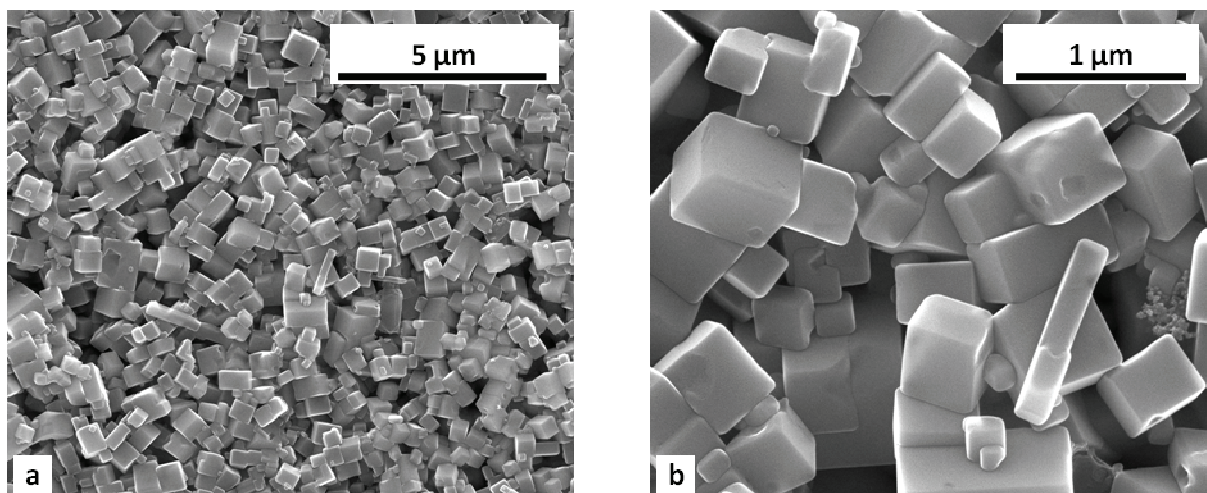


Abbildung 4.52: REM-Aufnahmen der isolierten Natriumchloridkristalle aus der Festkörperpolymerisation von Natrium-2-chlorpropionat, welches für die Synthese der hierarchisch porösen Kompositmaterialien verwendet wird (Synthese und Isolierung der Kristalle gemäß Kapitel 4.1.2.2; siehe Abbildung 4.11).

Wie den REM-Bildern zu entnehmen ist, liegen die Kristallgrößen im Bereich von wenigen hundert Nanometern. Es handelt sich um eine polydisperse Verteilung, innerhalb derer die meisten Kristalle Kantenlängen zwischen 400 und 600 nm aufweisen. Die gezeigten REM-Bilder sollen in erster Linie dazu dienen, die durch die Kristalle erzeugte Porosität in den hierarchisch strukturierten Formkörpern der nachfolgenden Beschreibungen zu identifizieren. Die durchschnittliche Porengröße des aufgeschäumten Kompositmaterials liegt üblicherweise zwischen 200 und 400 µm. Die Dimensionen der Poren in den hierarchisch porösen Schäumen sollten sich schließlich um etwa den Faktor 100 voneinander unterscheiden.

Als nächstes stellt sich die Frage, auf welche Weise sich die isolierten Kristalle möglichst homogen in das Kompositmaterial inkorporieren lassen. Die Antwort darauf liefert bereits die Darstellung des Komposits selbst. Um eine möglichst

homogene Vermischung des Calcits innerhalb des Polymers zu erreichen, wird das Polymer zunächst in einem Lösungsmittel (Dichlormethan, Chloroform) gelöst, das Calcit in der Lösung dispergiert und das Polymer durch Zugabe eines Nichtlösemittels (Ethanol) wiederum ausgefällt. Hierbei umschließt das Polymer die zuvor dispergierten Partikel, und es resultiert eine weitestgehend homogene Mischung der Komponenten. Ebenso wie Calcit lässt sich natürlich auch das Natriumchlorid auf diese Art in dem Kompositmaterial homogenisieren.

Eine weitere Aufgabe bestand darin herauszufinden, inwieweit der Massenanteil von zugesetztem Porogen variiert werden kann. Carsten Schiller konnte in seiner Dissertation zeigen, dass zugesetzte Füllstoffe das Aufschäumverhalten des Poly(*D,L*-lactids) beeinflussen.^[125] Dies bedeutet, dass das Polymer nach dem Aufschäumen ein vorgegebenes Volumen nicht mehr vollständig ausfüllt.

Erklären lässt sich dieser Effekt durch den zugrundeliegenden Nukleationsmechanismus der Porenbildung. Nach Colton und Suh erfordert das Wachstum jeder Pore entweder eine homogene oder eine heterogene Keimbildung (Nukleation). Für die reinen Polymere gilt in erster Linie die Theorie der homogenen Keimbildung. Die heterogene Keimbildung beschreibt hingegen die Nukleation der Blasen an den Grenzflächen von zugesetzten Fremdpartikeln. Die Beimischung von nicht aufschäumbaren Additiven führt dazu, dass die heterogene Keimbildung zunehmend an Bedeutung gewinnt und den Mechanismus mit steigender Konzentration des Additivs dominiert.^[168-170]

Erreicht die Grenzfläche zwischen Polymer und Additiv eine bestimmte Größe, so diffundieren die gebildeten Gasblasen entlang dieser Grenzfläche aus dem Polymer hinaus. Dies bedeutet wiederum, dass ein Großteil des absorbierten Gases für die Bildung von Blasen während der Desorption nicht weiter zur Verfügung steht.^[125]

Das Schäumungsverhalten des Komposits (PDLLA/Calcit 4:1) in Abhängigkeit zur zugesetzten Menge an Porogen wurde von Schiller im Rahmen seiner Dissertation systematisch untersucht. Hierfür wurde das Komposit in

verschiedenen Massen- beziehungsweise Volumenverhältnissen mit Natriumchlorid vermischt und in formgebenden Hohlformen aufgeschäumt.^[125]

Tabelle 4: Zusammensetzung der aufgeschäumten Proben aus dem Komposit (PDLLA/Calcit 4:1) mit makroskopischen NaCl-Kristallen (250-400 μm) und die rechnerisch resultierende Gesamtporosität nach Schiller.^[125]

Komposit : NaCl		Geschäumte Porosität, bezogen auf das Komposit / [%]**	Gesamtporosität nach Auswaschen / [%]
Volumen-Verhältnis	Massen-Verhältnis*		
60:40	1:1,05	40	64
50:50	1:1,59	40	70
40:60	1:2,38	40	76
33:67	1:3,23	40	80

*Für die Berechnung wurden folgende Dichten verwendet: PDLLA/Calcit 4:1 $1,37 \text{ g cm}^{-3}$; NaCl $2,16 \text{ g cm}^{-3}$; **Porosität des Komposits nach dem Aufschäumen

Das erste Ergebnis dieser Versuchsreihe war, dass alle Proben der genannten Zusammensetzung in Tabelle 4 die Hohlformen nach der Begasung voll ausfüllten. Das zweite relevante Ergebnis für die anstehenden Untersuchungen war, dass die Proben mit Porositätsgraden größer als 70 % keine ausreichenden Festigkeiten mehr aufwiesen und bereits bei geringen mechanischen Belastungen zerbrachen. Als Ziel dieser Untersuchungen wurde eine höchstmögliche Porosität bei hinreichender mechanischer Festigkeit definiert, so dass lediglich die Proben mit einer Gesamtporosität von 70 % beiden Anforderungen gerecht wurden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst versucht, genau diese Materialmischung (Vol.-Verhältnis Komposit/NaCl = 50:50) aufzuschäumen und durch Auswaschen der submikrometergroßen Salzkristalle ein hierarchisch poröses System zu erzeugen. Das Ergebnis dieses Versuchs ist jedoch, dass die resultierenden Formkörper unter Verwendung der submikrometergroßen Porogenpartikel die Hohlform nach der Begasung nicht vollständig ausfüllen.

Es stellt sich nun die Frage, warum das Aufschäumen der gewählten Mischung (Vol.-Verhältnis 50:50) hier nicht funktioniert. Die Antwort liefert die Theorie, die den Einfluss von Füllstoffen auf den Schäumungsprozess der Polymere beschreibt.^[168-170] In der vorangegangenen Diskussion hatten wir bereits festgestellt, dass die Nukleation der Gasblasen mit steigendem Füllstoffgehalt hauptsächlich an der heterogenen Grenzfläche stattfindet. Das Versagen des Schäumungsprozesses lässt sich durch die Desorption des Gases entlang dieser Grenzfläche erklären. Diese Grenzfläche ist für ein identisches Volumen von submikrometergroßen NaCl-Kristallen im Vergleich zu makroskopischen NaCl-Kristallen um ein Vielfaches größer.

Da wir nun einen Grenzwert für den maximalen Volumenanteil an Natriumchlorid im Kompositmaterial kennen, wurde eine systematische Versuchsreihe mit niedrigeren Volumenanteilen durchgeführt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammensetzung der aufgeschäumten Proben aus dem Komposit (PDLLA/Calcit 4:1) mit submikrometergroßen NaCl-Kristallen (400-600 nm) und die rechnerisch resultierende Gesamtporosität.

Komposit : NaCl		Geschäumte Porosität, bezogen auf das Komposit / [%]**	Gesamtporosität nach Auswaschen / [%]
Volumen- Verhältnis	Massen- Verhältnis*		
90:10	1:0,18	40	46
80:20	1:0,39	40	52
70:30	1:0,68	40	58
60:40	1:1,05	40	64

*Für die Berechnung wurden folgende Dichten verwendet: PDLLA/Calcit 4:1 1,37 g cm⁻³; NaCl 2,16 g cm⁻³; ** Porosität des Komposits nach dem Aufschäumen

Das erste Ergebnis dieser Versuchsreihe ist, dass alle Proben der gewählten Mischungsverhältnisse die Hohlformen nach der Begasung vollständig ausfüllen. Dies ist gleichbedeutend mit der Tatsache, dass die rechnerischen Porositäten bezogen auf das reine Kompositmaterial erreicht werden und der

Schäumungsprozess nicht weiter durch das zugesetzte Natriumchlorid gehindert wird. Da die eingesetzten Füllstoffe aber die durchschnittlichen Porengrößen und somit auch die Anzahl der Poren pro Volumeneinheit beeinflussen, werden die resultierenden Proben im REM untersucht. Hierzu werden die Proben gebrochen und von den Bruchflächen REM-Aufnahmen angefertigt (Abbildung 4.53).

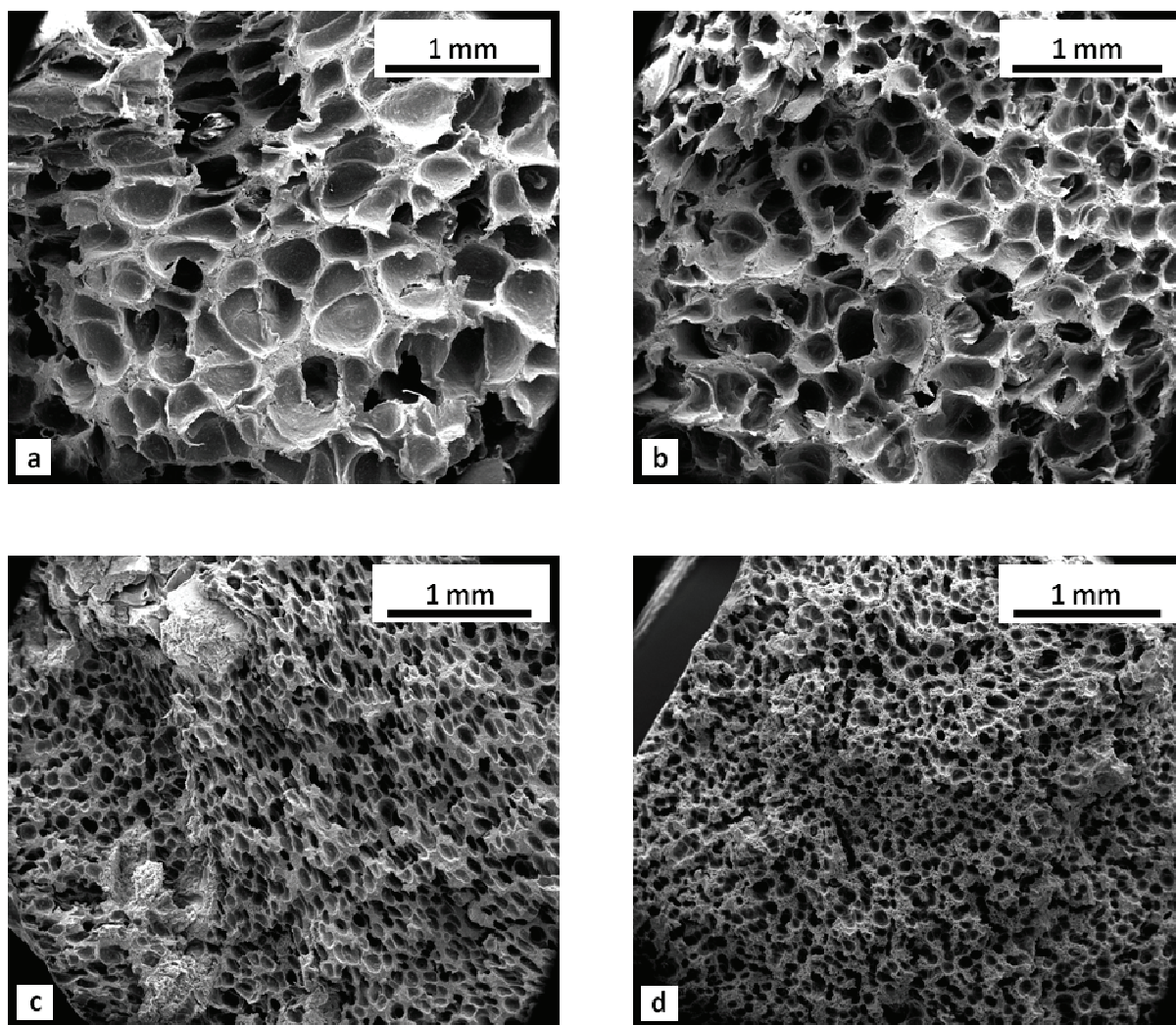


Abbildung 4.53: REM-Aufnahmen der aufgeschäumten Proben mit (a) 10-, (b) 20-, (c) 30- und (d) 40 Vol.-% Natriumchlorid vor dem Herauswaschen des NaCl.

In den gezeigten REM-Bildern ist der Einfluss des Füllstoffs auf die Porengröße der aufgeschäumten Proben deutlich zu erkennen. Die Porengrößen der Proben mit den niedrigen Natriumchlorid-Beimischungen (Abbildung 4.53a und b; 10 und 20 Vol.-% NaCl) unterscheiden sich nur geringfügig voneinander und

entsprechen in etwa den Porengrößen, die auch für aufgeschäumte Proben des reinen Komposits beobachtet werden. Die Porengrößen der Proben mit den hohen NaCl-Beimischungen (Abbildung 4.53c und d; 30 und 40 Vol.-% NaCl) unterscheiden sich untereinander wiederum kaum, sind allerdings bereits um einen Faktor 3-4 kleiner. Für eine genaue Analyse der Porengrößen betrachten wir die Proben bei einer höheren Auflösung (Abbildung 4.54).

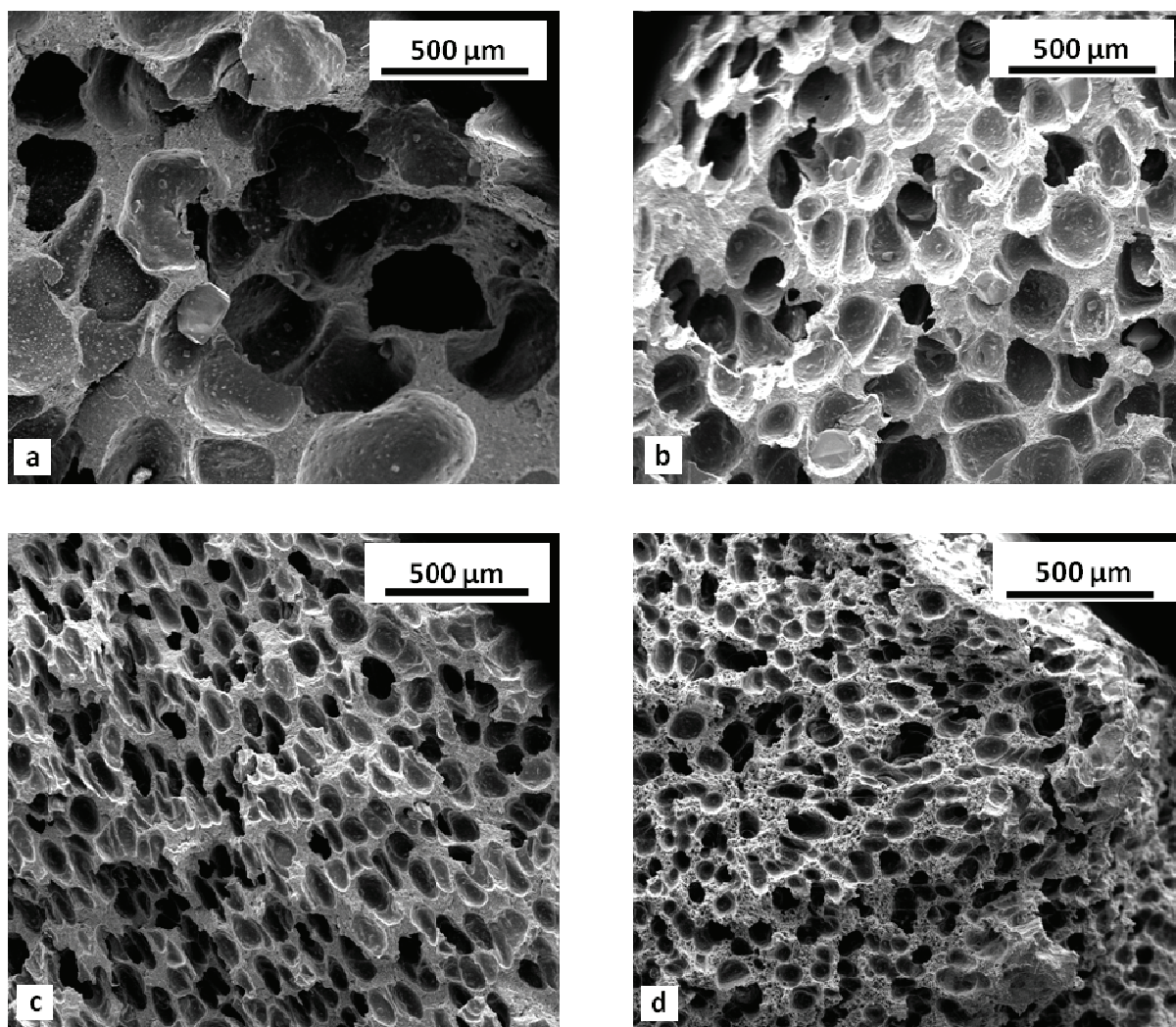


Abbildung 4.54: REM-Aufnahmen der aufgeschäumten Proben mit (a) 10-, (b) 20-, (c) 30- und (d) 40 Vol.-% Natriumchlorid vor dem Herauswaschen des Natriumchlorids.

Für die Probe mit einem Volumenanteil von 10 % NaCl ergeben sich Porendurchmesser, die einen Bereich von etwa 200-500 µm abdecken (Abbildung 4.54a). Die Porendurchmesser der Proben mit einem Volumenanteil von 20 % NaCl sind im Mittel etwas kleiner und erstrecken sich über einen

Bereich von etwa 150-300 μm (Abbildung 4.54b). Die durchschnittlichen Porengrößen dieser Proben liegen somit noch in einem Größenbereich, der für die Besiedlung der Poren mit Osteoblasten und somit für einen osteokonduktiven Effekt des Materials notwendig ist.^[171,172] Die durchschnittlichen Porengrößen der Proben mit 30 und 40 Vol.-% entsprechen diesem Bereich nur noch in begrenztem Maße. Die Porendurchmesser decken hier jeweils noch einen Größenbereich von 50-100 μm ab (Abbildung 4.54c+d), wobei vereinzelt aber auch Poren mit Durchmessern im Bereich zwischen 100 und 200 μm vorliegen.

Als nächstes stellt sich die Frage, ob sich das zugesetzte Porogen wieder aus den Proben entfernen lässt. Die einzelnen Natriumchloridkristalle lassen sich nur dann wieder mit Wasser aus den aufgeschäumten Formkörpern herauswaschen, wenn die Kristalle innerhalb des Kompositmaterials ein interkonnektierendes System bilden. Darüber hinaus muss ein Teil der Kristalle mit den Außenwänden der Formkörper in Kontakt stehen. Einzeln voneinander isoliert vorliegende Kristalle können hingegen nicht ohne weiteres ausgewaschen werden. Hierzu werden die Proben für mehrere Stunden in demineralisiertes Wasser getaucht und das Natriumchlorid aus den Probekörpern herausgelöst. Anschließend werden die Formkörper im Vakuumexsikkator getrocknet. Dieser Vorgang wird schließlich solange wiederholt, bis eine Gewichtskonstanz der Proben erreicht wird. Der Vergleich der resultierenden Massen der ausgewaschenen Proben mit den Einwaagen der Komposit-Natriumchlorid-Mischungen vor dem Aufschäumen führt schließlich zu den Restgehalten an Natriumchlorid in den Proben. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Eingesetzte Massen an Komposit und Natriumchlorid je aufgeschäumter Probe und die resultierenden Restgehalte an Natriumchlorid nach dem Auswaschen des Salzes.

geschäumte Proben			ausgewaschene Proben		
Volumen- Verhältnis	Komposit / g	NaCl / g	Probe / g	NaCl-Gehalt / g	%
90:10	0,63	0,11	0,69	0,06	57
80:20	0,56	0,22	0,67	0,11	50
70:30	0,49	0,33	0,49	~ 0	~ 0
60:40	0,42	0,44	0,42	~ 0	~ 0

Die Ergebnisse entsprechen im Prinzip den Erwartungen. Bei den Proben mit den niedrigen Volumenanteilen des Porogens im Verhältnis zum Komposit lässt sich das Salz nicht mehr quantitativ aus den Formkörpern herauswaschen. Für die Proben mit einem Volumenanteil von 10 % Natriumchlorid im Kompositmaterial ergibt sich ein Restgehalt des Salzes von etwa 57 %. Der Restgehalt des Salzes in der Probe mit einem Volumenanteil von 20 % Natriumchlorid im Kompositmaterial ist erwartungsgemäß etwas niedriger und ergibt sich zu etwa 50 %. Aus Tabelle 6 geht aber auch hervor, dass die Erhöhung des Volumenanteils an Natriumchlorid im Kompositmaterial um weitere 10 % eine quantitative Entfernung des Salzes aus dem Formkörper ermöglicht. Dieser große Wechsel wirft die Frage auf, ob es sich hierbei tatsächlich um ein nachvollziehbares Ergebnis der gravimetrischen Analyse handelt. Es besteht die Möglichkeit, dass die Formkörper während der Immersion in Wasser und dem Trocknen im Exsikkator einem zusätzlichen Masseverlust des Kompositmaterials unterliegen. Die höhere Gesamtporosität dieser Proben geht schließlich auch mit einer geringeren mechanischen Festigkeit einher, so dass hier ein mechanischer Abrieb infolge der Handhabung der Probenkörper durchaus denkbar ist. Eine weitere und sehr viel genauere Möglichkeit, die Entfernung des Salzes aus dem Polymer zu beweisen, besteht

darin, die Formkörper über die Röntgenbeugung zu analysieren. Hierzu werden die ausgewaschenen und getrockneten Formkörper zunächst fein gemörsert und die resultierenden Pulver analysiert. Für das Mörsern der Proben empfiehlt es sich, diese zuvor mit flüssigem Stickstoff zu kühlen, da sich die sehr elastischen Proben sonst nur schlecht bis gar nicht mörsern lassen. Die Pulverdiffraktogramme der untersuchten Proben sind in Abbildung 4.55 dargestellt. In den jeweiligen Pulverdiffraktogrammen sind die Reflexlagen der Beugungsreflexe, die für Natriumchlorid zu erwarten sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Die nicht gekennzeichneten Reflexe entsprechen dem Calcit-Anteil des Kompositmaterials in den Proben.

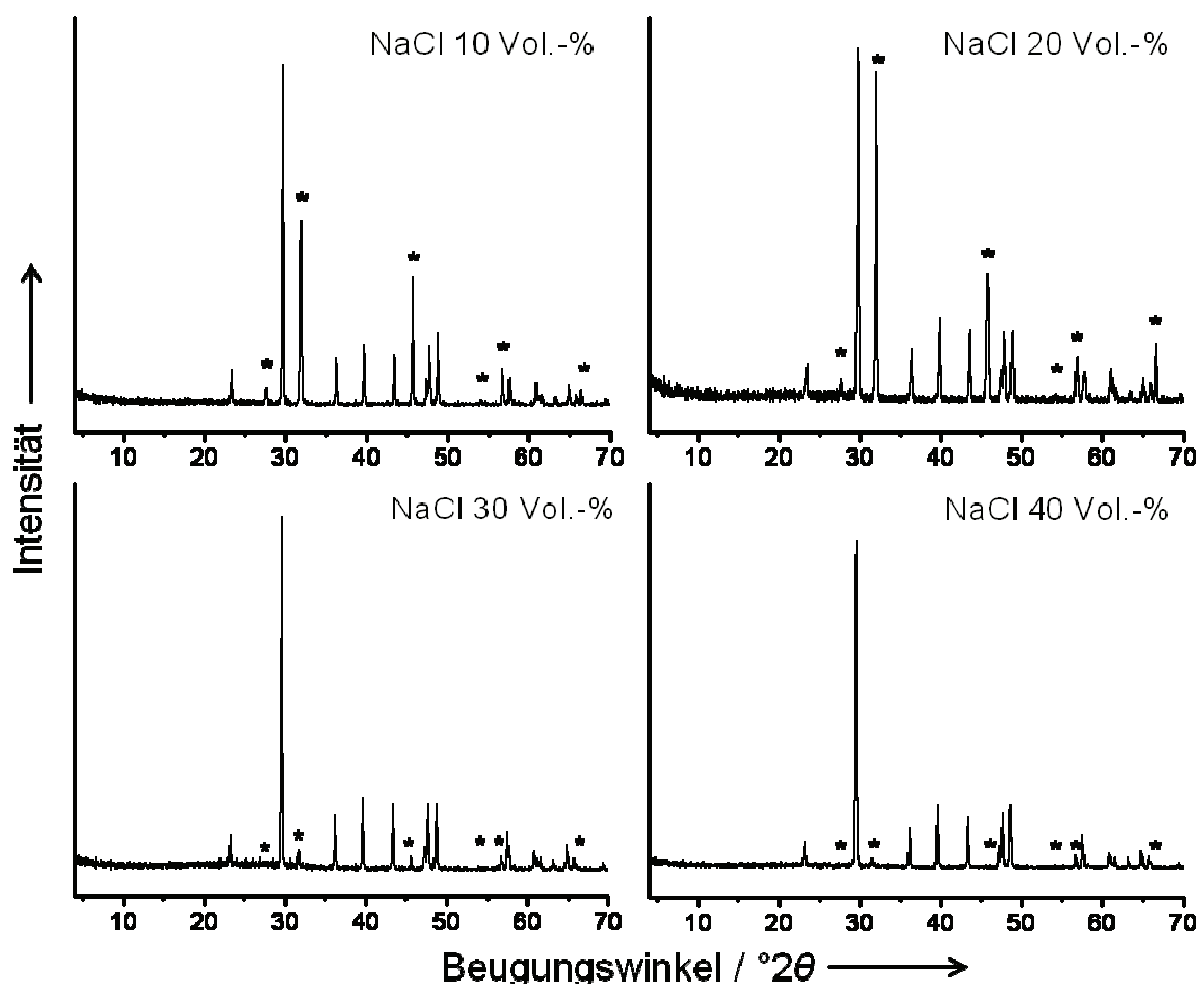


Abbildung 4.55: Diffraktogramme der gemörserten Proben. Die Reflexe des Natriumchlorids sind mit einem Stern (*) markiert. Die nicht gekennzeichneten Reflexe entsprechen dem Calcit-Anteil des Kompositmaterials.

Deutliche Beugungsreflexe von Natriumchlorid finden sich in den Proben, in denen auch gravimetrisch Natriumchlorid nachgewiesen wird. Darüber hinaus lassen sich auch in den Proben, in denen sich über die gravimetrische Analyse kein Natriumchlorid mehr nachweisen lässt, noch Beugungsreflexe des Natriumchlorids erkennen. Diese sind allerdings von geringer Intensität und bestätigen von daher eine nahezu quantitative Entfernung des Salzes aus den Formkörpern.

Wie aber lässt es sich erklären, dass die quantitative Entfernung des Porogens bei einem Volumenanteil des Porogens von 30 % gelingt und sich bei einem Volumenanteil des Porogens von 20 % bereits ein Massenanteil von 50 % des Porogens nicht mehr aus den Formkörpern herauslösen lässt. Betrachten wir zur Beantwortung dieser Frage zunächst einmal die Verteilung der Natriumchloridkristalle in den betreffenden Proben und deren Auswirkung auf das Schäumungsverhalten des Kompositmaterials (Abbildung 4.56).

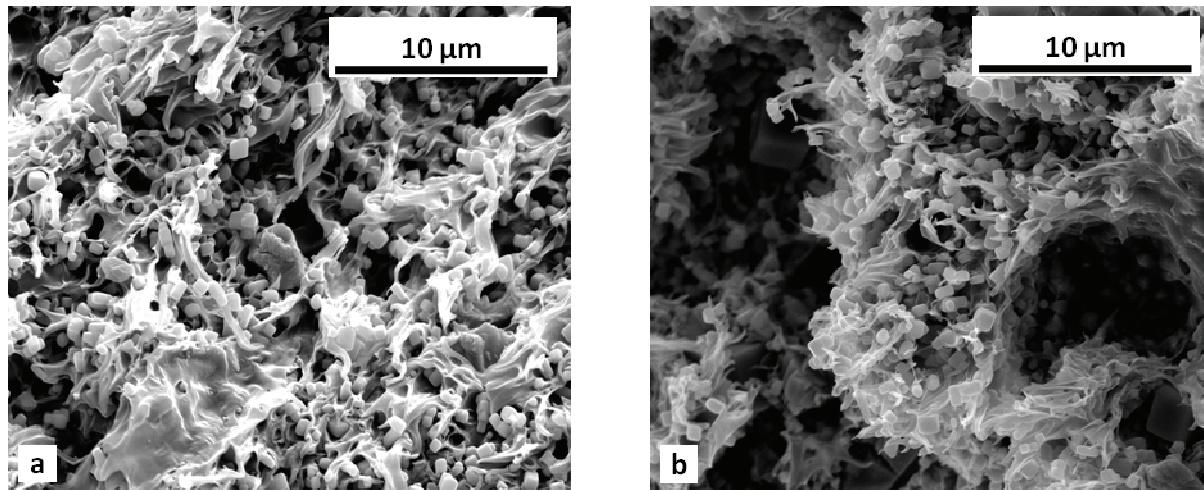


Abbildung 4.56: REM-Aufnahmen der aufgeschäumten Proben mit (a) 20 Vol.-% und (b) 30 Vol.-% Natriumchlorid. Explizit werden die Verteilung der Natriumchloridkristalle im Kompositmaterial und deren Einfluss auf das Schäumungsverhalten der Probe gezeigt.

Eine quantitative Beschreibung der unterschiedlichen Verteilung der Kristalle in den betreffenden Bildern ist nicht möglich. Was wir aber aus den REM-Bildern entnehmen können, ist die Beobachtung, dass die Natriumchloridkristalle gemäß der Theorie zusätzliche Nukleationskeime für die Blasenbildung darstellen.

Dieser Effekt zeigt sich dadurch, dass nahezu jeder Kristalle von einem Hohlraumvolumen umgeben ist. In erster Linie führt dieses Hohlraumvolumen dazu, dass die Interkonnektivität der einzelnen Kristalle keinen zwingenden Faktor mehr für das Herauslösen der Kristalle darstellt. Hierzu reicht es vollkommen, wenn sich die Kristalle innerhalb dieser Kavitäten befinden. Betrachten wir an dieser Stelle erneut die unterschiedlichen Porengrößen und die Porenverteilung der betreffenden Proben (Abbildung 4.53), so wird deutlich, welchen Einfluss diese Porosität auf die quantitative Entfernung des Salzes hat. In den diskutierten Fällen wird das Hohlraumvolumen der Proben nicht mehr ausschließlich durch die sphärischen Poren gebildet. Neben diesen isoliert voneinander vorliegenden Poren existiert ein weiteres Hohlraumvolumen, welches sich dreidimensional über den gesamten Formkörper erstreckt.

Mathematisch ließe sich der beobachtete Effekt durch die Perkolationstheorie beschreiben. Diese Theorie beschreibt die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von zusammenhängenden Strukturen (Clustern), wenn eine große Anzahl von Objekten mit einer individuellen räumlichen Ausdehnung statistisch auf die gegebenen Felder eines Gitters verteilt wird.^[173] Dies bedeutet, dass bei einer gegebenen Anzahl an Feldern (N) und einer Besetzungswahrscheinlichkeit (p) dieser Felder gerade pN Felder besetzt werden und $(1-p)N$ Felder nicht besetzt werden. Für jedes System gibt es eine Perkolationsschwelle (p_c), bei der sich schließlich ein Cluster ausbildet, dessen räumliche Ausdehnung der Ausdehnung des Gitters entspricht. Der Cluster perkoliert dann von einer Seite des Gitters durch das System zur anderen Seite des Gitters. In unserem Fall bedeutet dies, dass wir die Perkolationsschwelle für die Verteilung der Natriumchloridkristalle im Polymer bei einem Volumenanteil von 30 % Natriumchlorid erreichen.

Betrachten wir als nächstes nun die Poren, die durch das Porogen an sich, also die submikrometergroßen Natriumchloridkristalle generiert werden. In Abbildung 4.57 sind hierzu REM-Aufnahmen der makroskopischen Poren der einzelnen Proben dargestellt. In den makroskopischen Poren, die je nach System

einen Größenbereich von etwa 20-100 μm oder 200-500 μm abdecken, erkennen wir deutlich die submikrometergroßen Poren. Die Porositätsgrade dieser Porensysteme nehmen in dem Maße zu, in dem auch der Volumenanteil an Porogen pro Probe erhöht wurde.

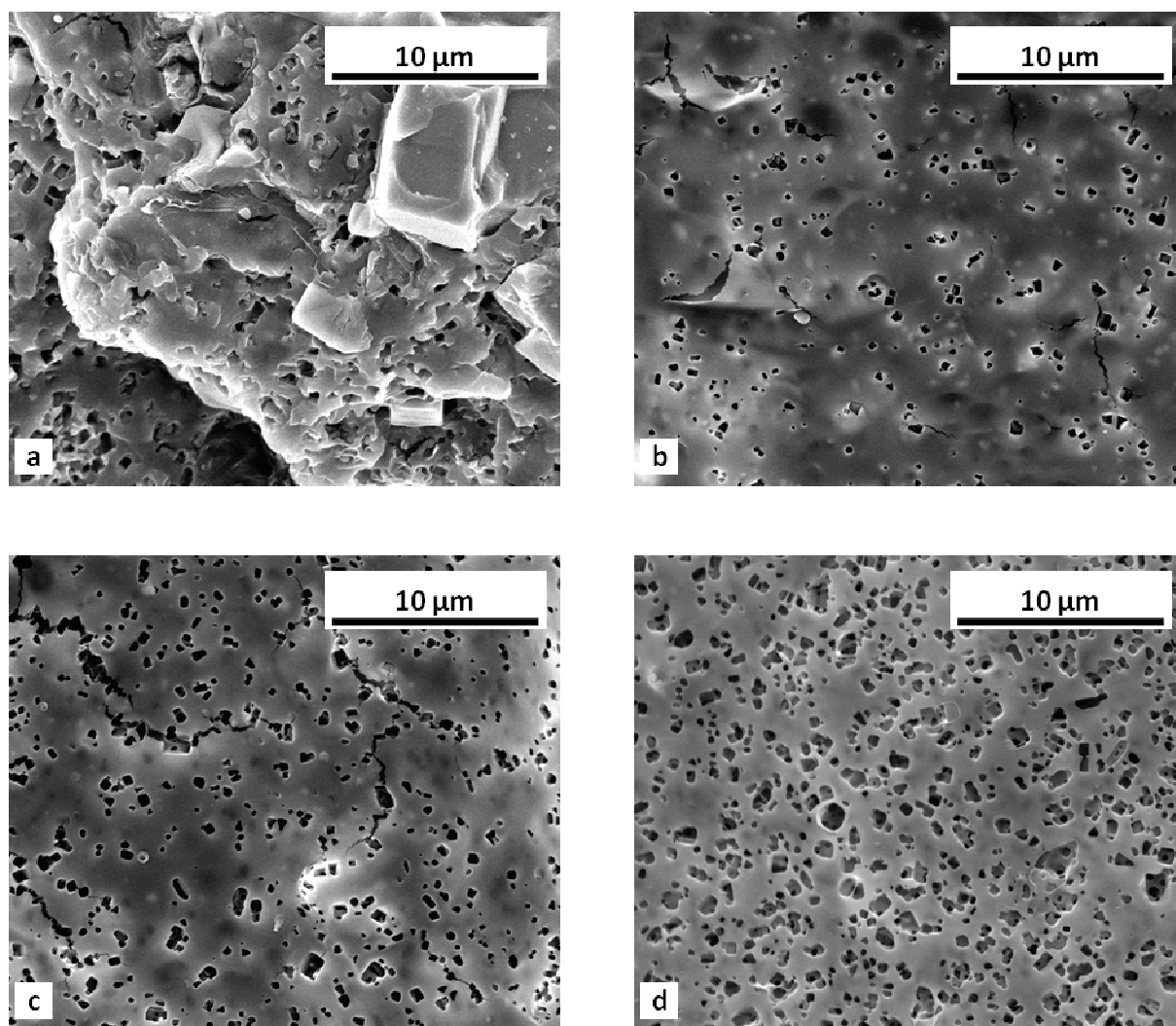


Abbildung 4.57: Vergleich der unterschiedlichen Porositätsgrade für die Proben mit (a) 10-, (b) 20-, (c) 30- und (d) 40 Vol.-% Natriumchlorid nach dem Herauswaschen des Natriumchlorids. Dargestellt sind die von den submikrometergroßen NaCl-Kristallen generierten Poren.

In Abbildung 4.57b sind deutlich helle Punkte im Innern des Polymers zu erkennen. Diese Punkte entsprechen den nicht herausgelösten Natriumchloridkristallen. Die genauere Analyse dieses Bildes zeigt, dass diese Punkte in etwa in der gleichen Anzahl vorliegen wie die gebildeten kleinen

Poren. Diese Aussage entspricht den Ergebnissen der gravimetrischen Ermittlung zur Bestimmung des Restgehalts von Natriumchlorid in der Probe. Dieser beträgt etwa 57 %. In Abbildung 4.57c+d wird außerdem die überwiegend kubische beziehungsweise rechteckige Form der generierten Poren deutlich. Die Poren entsprechen sowohl in Größe und Form den submikrometergroßen Natriumchloridkristallen.

Abschließend ist in Abbildung 4.58 die durchweg hierarchisch poröse Struktur der Probe mit einer Gesamtporosität von 64 % dargestellt.

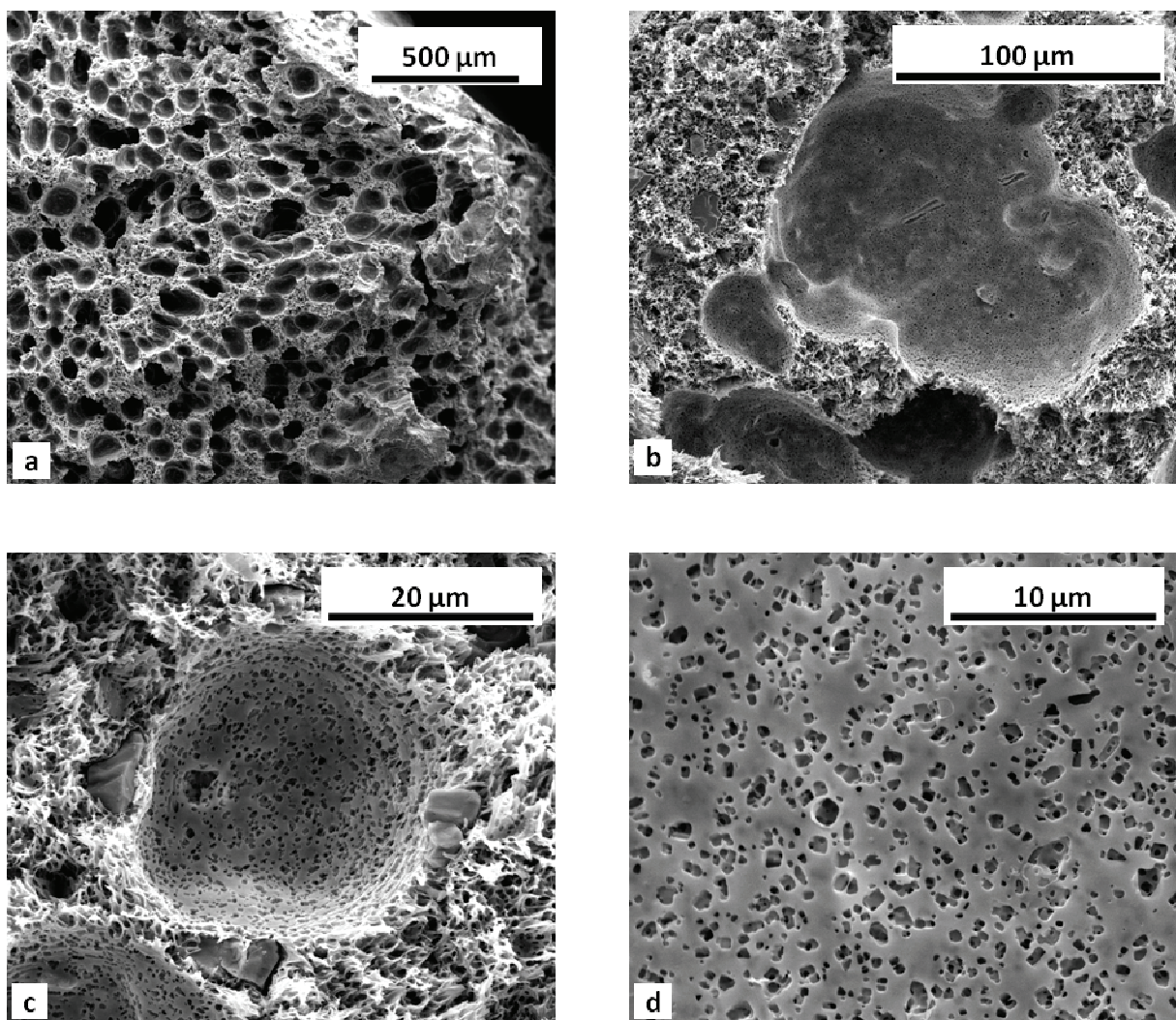


Abbildung 4.58: REM-Aufnahmen der aufgeschäumten und ausgewaschenen Probe mit einer Gesamtporosität von 64 % (Vol.-Komposit/Vol.-NaCl 60:40).

In Abbildung 4.58a ist ein Übersichtsbild der Probe abgebildet, welches die makroskopischen Poren zeigt. Die Durchmesser dieser Poren decken einen Größenbereich von etwa 80-200 μm ab, wobei die durchschnittliche Porengröße in etwa bei 100 μm liegt. Bereits bei dieser Vergrößerung lässt sich ein weiteres poröses System erkennen, welches das Innere der Porenwände ausmacht. Die REM-Aufnahme in Abbildung 4.58b zeigt eine der makroskopischen Poren, die mit einem Durchmesser von etwa 100 μm der durchschnittlichen Porengröße des Systems entspricht. In dieser REM-Aufnahme wird außerdem deutlich, dass innerhalb der porösen Porenwände wiederum Poren gebildet werden, die in etwa um den Faktor 5 kleiner sind als die makroskopischen Poren. Eine solche Pore, mit einem Durchmesser von etwa 20 μm ist in Abbildung 4.58c dargestellt. Hier wird zudem das extrem zerklüftete, makroporöse System der Porenwände deutlich. Diese Porosität unterscheidet sich von der makroskopischen Porosität dadurch, dass sie sich innerhalb der Porenwände dreidimensional durch den gesamten Formkörper erstreckt. In Abbildung 4.58d ist schließlich ein Ausschnitt aus dem Inneren der Pore in Abbildung 4.58c dargestellt. Deutlich zu erkennen sind die Poren, die durch die als Porogen eingesetzten und ausgewaschenen submikrometergroßen Natriumchloridkristalle gebildet werden.

Experimenteller Teil

Darstellung der submikrometergroßen Natriumchloridkristalle. Die als Porogen verwendeten submikrometergroßen Natriumchloridkristalle werden gemäß der Vorschrift in Kapitel 4.1.2 dargestellt und isoliert. Für die Darstellung der hierarchisch porösen Polylactidschäume wird die gesamte Fraktion der submikrometergroßen Kristalle verwendet.

Homogenisierung der NaCl-Kristalle im PDLA/Calcit 4:1-Komposit (Vol.-Verhältnis Komposit/NaCl 60:40). In 100 mL absolutiertem Dichlormethan werden 2 g PDLA gelöst. Nach vollständigem Lösen werden 0,5 g CaCO_3 und 2,625 g der submikrometergroßen NaCl-Kristalle hinzugegeben. Die Feststoffe

werden durch heftiges Rühren in der Lösung suspendiert und das Dichlormethan solange bei Raumtemperatur eingedampft, bis eine viskose, kaum noch rührfähige Suspension entsteht. Diese Suspension wird in 100 mL absolutiertes Ethanol gegossen, welches ebenfalls heftig gerührt wird. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer bei 45 °C im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in kleine Stücke zerschnitten. Das Material wird bei Raumtemperatur im Ölpumpenvakuum für 1 h getrocknet und anschließend in einer Mühle mit rotierenden Messern gemahlen (IKA® A11 basic). Das fein gemahlene Pulver wird für weitere 3-4 h im Ölpumpenvakuum bei 50 °C getrocknet und abschließend erneut gemahlen.

Aufschäumen der Komposit/NaCl-Mischung (60:40). Die Dichte des Komposits errechnet sich aus den Dichten der einzelnen Komponenten (PDLLA: 1,218 g cm⁻³; Calcit: 2,71 g cm⁻³) und ergibt sich zu 1,37 g cm⁻³. Mit dieser Dichte wird die Materialeinwaage berechnet, deren Volumen bezogen auf das Komposit 36 % des herzustellenden Formkörpers entspricht. Infolge des gewählten Verhältnisses von Komposit zu NaCl werden weitere 24 Vol.-% des Formkörpers von den NaCl-Kristallen eingenommen, und es resultiert eine geschäumte Porosität von 40 %. Die berechnete Materialmenge wird in eine entsprechende, dichtschießende Hohlform aus PTFE eingefüllt. Die Form wird mit 100 bar CO₂ im Autoklav bei 37 °C für 2 h begast und anschließend der Druck innerhalb von 20 min auf Umgebungsdruck reduziert (Dekompressionsrate: 5 bar min⁻¹). Um ein Zusammenfallen der gebildeten Schaumstruktur zu verhindern, wird die Hohlform für 24 h geschlossen gehalten und der Formkörper erst nach Ablauf dieser Zeit entnommen.

Entfernen der submikrometergroßen Natriumchloridkristalle aus dem Komposit. Die geschäumten Werkstücke werden für 30 min in demineralisiertes Wasser getaucht und anschließend im Vakuumexsikkator getrocknet. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis das Gewicht der Werkstücke der theoretischen Einwaage des Kompositmaterials entspricht. Erhalten werden schließlich hierarchisch poröse PDLLA/Calcit 4:1-Schäume mit einer Gesamtporosität von 64 %.

4.3.1.2 Zusammenfassung

Ein poröses Material mit einer hierarchischen Porenstruktur zeichnet sich dadurch aus, dass größere Poren durch kleinere Poren miteinander verbunden sind. In diesem Kapitel wurde gezeigt, wie sich auf eine verhältnismäßig einfache Art und Weise hierarchisch poröse Strukturen in einem biodegradierbaren Knochenersatzmaterial erzeugen lassen. Hierzu wird die Methode des physikalischen Aufschäumens von amorphen Polymeren mit dem Porogenverfahren verbunden. Die Kombination dieser Verfahren ist eine gängige Methode zur Darstellung von offenporigen *scaffolds* für das *tissue engineering*, führt aber infolge der verwendeten Porogene im Mikrometerbereich meist zu einheitlichen Porengrößen.^[174,175] In unserem Fall führt das physikalische Aufschäumen des Poly(*D,L*-lactid) im Kompositmaterial (PDLLA/Calcit 4:1) mit überkritischem Kohlenstoffdioxid zunächst zu einer geschlossenen Porosität mit Poren in einem Größenbereich von 200-500 µm. Als Porogen dienen hier die Natriumchloridkristalle aus der Festkörperpolymerisation des Natrium-2-chlorpropionats (Kapitel 4.1.2.2), wodurch nach Herauswaschen des Porogens schließlich submikrometergroße Poren generiert werden. Um eine offenporige Porosität im betreffenden Material zu erreichen, muss der zugesetzte Volumenanteil an Porogen im Material passend gewählt werden. Für das betreffende System konnte gezeigt werden, dass der Volumenanteil des submikrometergroßen Porogens mindestens 40 % betragen muss, um eine vollständiges Herauswaschen der Kristalle zu ermöglichen. Darüber hinaus zeigt sich, dass ein zu hoch gewählter Volumenanteil an Porogen zu einem Versagen des Schäumungsprozesses führt. Dieser Effekt tritt bereits bei einem Volumenanteil von 50 % auf. Bei einem Volumenanteil von 40 % Porogen im Komposit resultiert nach dem Entfernen des Porogens schließlich eine offenporige Porosität von 64 %, in der die mikrometergroßen Poren (200-500 µm) über die submikrometergroßen Poren (200-1000 nm) interkonnektierend miteinander verbunden sind.

4.4 Individuell strukturierbares, bioresorbierbares Implantat

Im vorangegangenen Kapitel wurde ein bioresorbierbares Kompositmaterial auf der Basis von Poly(*D,L*-lactid) und Calciumcarbonat (PDLLA/Calcit 4:1) mit in die Thematik dieser Arbeit einbezogen. Der Ursprung dieses Komposits liegt in der Entwicklung eines individuell strukturierbaren, bioresorbierbaren Schädelimplantats.^[125] Individuell formbar bedeutet, dass in einer präoperativen Verfahrenskette die Geometrie des Knochens, welcher den zu behandelnden Defekt aufweist, mit Hilfe der Computertomographie (CT) maßstabsgetreu erfasst wird. Die CT-Datensätze bilden die Grundlage für die computergestützten Fertigungsverfahren der Implantate. Diese entsprechen dann in Form und Größe sowohl dem zu überbrückendem Defekt als auch der ursprünglichen Knochenstruktur. Eine derart standardisierte CT-CAD/CAM-Verfahrenskette (*computer-aided design; computer-aided manufacturing*) wurde Mitte der 1990er Jahre durch eine Arbeitsgemeinschaft aus Medizinern und Ingenieuren der Ruhr-Universität Bochum etabliert.^[176-178] Ursprünglich diente diese Verfahrenskette der präoperativen Fertigung von individuellen Schädelimplantaten aus Titan. Der Transfer auf die Fertigung bioresorbierbarer Implantate gelang vor einigen Jahren in Kooperation mit Epple *et al.*^[35] Eine detaillierte Beschreibung der Produktentwicklung findet sich in der Dissertation von Schiller.^[125] Die ersten experimentellen Befunde der Tierversuche bestätigten bereits Schiller die gute Biokompatibilität der Implantate. Die geforderte Knochenneubildung konnte ebenfalls belegt werden. Im Folgenden wird kurz auf das zugrunde liegende Konzept der strukturell gradierten Implantate eingegangen und anschließend eine notwendig gewordene Neustrukturierung der Implantatgeometrie diskutiert. Die vorgestellten Ergebnisse sind das Produkt einer Kooperation mit Prof. Dr. Dr. H. Eufinger (Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie) und Dr.-Ing. M. Wehmöller.

4.4.1 Variation der Implantatgeometrie

Wie bereits angedeutet, kann an dieser Stelle keine detaillierte Beschreibung zur Produktentwicklung der Implantate erfolgen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass hier ein äußerst anspruchsvolles Konzept auf einem technisch hohen Niveau zum entsprechenden Produkt umgesetzt wurde. Einen groben Überblick über den Aufbau der strukturell gradierten Implantate liefert die schematische Darstellung in Abbildung 4.59.

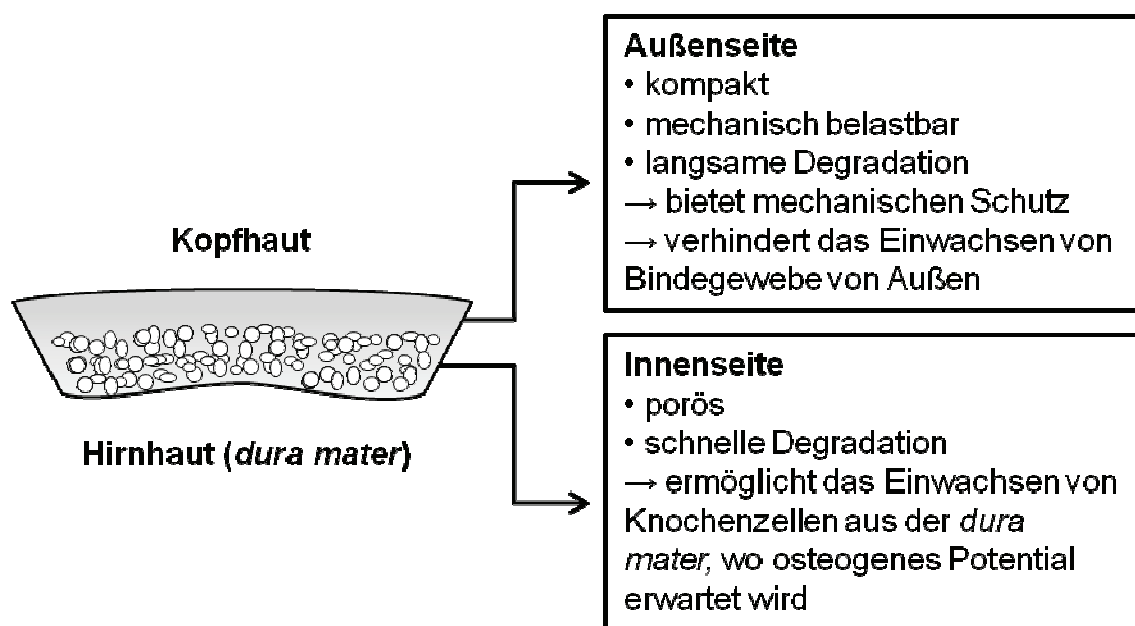


Abbildung 4.59: Schematische Darstellung eines individuellen Schädelimplantats mit Gradient in der Zusammensetzung (Polymere mit unterschiedlichen Degradationsraten) und der Porosität nach Schiller.^[125]

Die Implantate lassen sich also prinzipiell in zwei verschiedenen Bereiche unterteilen. Beide Bereiche entsprechen hierbei einem bestimmten Konzept und sind für die medizinische Applikation der Implantate von besonderer Bedeutung. Die Oberseite der Implantate ist vom Defekt her gesehen gegen die angrenzende Kopfhaut gerichtet. Sie wird aus einer kompakten Schicht gebildet, die die nötige mechanische Stabilität der Implantate gewährleisten soll. Darüber hinaus verhindert diese Schicht das Einwachsen von Bindegewebe in das Implantat beziehungsweise den Defekt. Die kompakte Schicht wird durch Heisspressen

von verschiedenen Kompositmaterialien gefertigt. Diese bestehen aus Poly(L-lactid) (PLLA), Poly(D,L-lactid) (PDLLA) und einem amorphen, carbonathaltigen Calciumphosphat (Carbonat-ACP). Im Gegensatz zum amorphen PDLLA ist PLLA ein teilkristallines Polymer. Dieser Zusatz soll so die mechanische Belastbarkeit der Implantate erhöhen. Der prozentuale Massenanteil des PLLA nimmt in dieser Schicht von oben nach unten ab. Direkt an diese kompakte Mischung der verschiedenen Kompositmaterialien schließt sich eine poröse Schicht an. Diese besteht aus dem Kompositmaterial PDLLA/Calcit 4:1, welches auf eine Porosität von 50 % aufgeschäumt wird. Die genaue Zusammensetzung der jeweiligen Kompositmaterialien der verschiedenen Schichten des Implantats ist in Tabelle 7 gegeben.

Tabelle 7: Zusammensetzung der jeweiligen Kompositmaterialien der verschiedenen Schichten im gradiert strukturierten Schädelimplantat.

Gradient von oben nach unten	prozentuale Massenanteile der Komponenten pro Komposit			
	PDLLA	PLLA	Carbonat-ACP	Calcit
kompakte Schicht	12,5	37,5	50	0
	25	25	50	0
	37,5	12,5	50	0
	50	0	50	0
poröse Schicht	80	0	0	20

Die poröse Schicht ist gegen die Hirnhaut (*dura mater*) gerichtet und soll dem nachwachsenden Knochengewebe als richtungsweisende Leitschiene dienen. Die keramischen Zusätze (Carbonat-ACP und Calcit) erhöhen die biologische Aktivität der Materialien und dienen zudem der Pufferung der sauren Degradationsprodukte der Polylactide (siehe Kapitel 2.3.1).^[32]

Das vorgestellte Konzept hat sich über die *in vitro*-Testung des Materials hinaus im Großtierversuch (Schaf) bewährt.^[1,3] Neben der Langzeit-Biokompatibilität der Implantate stand hier die Frage zur Debatte, ob sich die Konzeptionierung

der porösen Matrix bestätigt. Diese soll das Einwachsen der Knochenzellen ermöglichen und darüber hinaus die Geometrie des nachwachsenden Knochens vorgeben. Ein Ergebnis der ersten *in vivo*-Experimente im Tierversuch ist, dass der körpereigene Knochen zunächst an der Unterseite des Implantats entlang wächst. Der Defekt wird bereits überbrückt, noch bevor das Matrixmaterial bioresorbiert und von neugebildetem Knochen durchwachsen wird. Nach einem neunmonatigen Beobachtungszeitraum zeigt sich hierbei eine makroskopische Impression des Gehirns der Versuchstiere. Computertomographische (CT) Untersuchungen und die Analyse der explantierten Implantate ließen vermuten, dass diese Impressionen das Resultat eines Aufquellprozesses der porösen Schicht sind.^[1] Ein erster Ansatz zur Lösung dieser Problematik bestand darin, die Geometrie der Implantate und deren Fixierung im Tiermodell zu modifizieren. In Abbildung 4.60 ist ein Implantat mit der ursprünglichen und ein Implantat mit der modifizierten Geometrie dargestellt.

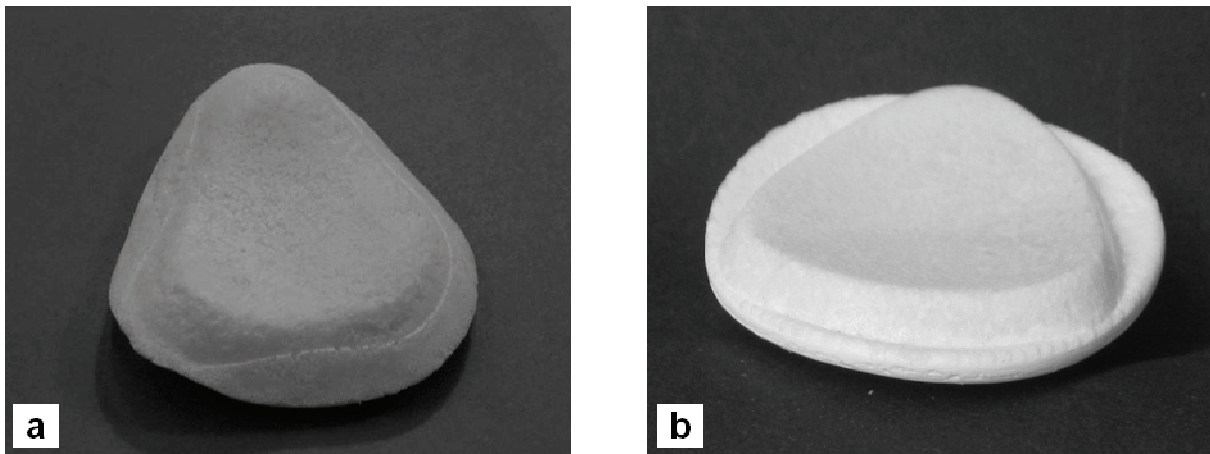


Abbildung 4.60: Vergleich der ursprünglichen Implantatgeometrie (a) mit der neu gestalteten Implantatgeometrie (b).

Gemäß dem ursprünglichen Konzept wurden die Implantate als Ganzes in den Schädelknochen (*cranium*) der Schafe eingesetzt. Die Höhe der Implantate beträgt etwa 7 mm (3 mm kompakte Schicht; 4 mm poröse Schicht) und entspricht den durchschnittlichen Dicken des Schädelknochens der Versuchstiere. Ein Aufquellen der porösen Schicht führt so unweigerlich zur

Impression des Gehirns. Innerhalb des neuen Konzepts wurden die Implantatgeometrie und dessen Fixierung im Schädelknochen der Versuchstiere modifiziert. Die modifizierte Implantatgeometrie ermöglicht die Befestigung der Implantate mit der kompakten Außenschicht auf dem gesunden Knochen der Schafe. Der Defekt wird somit lediglich durch die poröse Schicht überbrückt. Die Höhe der Implantate von 7 mm wurde beibehalten. Für die Volumenausdehnung infolge des Aufquellprozesses ergibt sich somit ein Spielraum von etwa 3 mm. Da die ersten Tierversuchsstudien gezeigt hatten, dass die Knochenregeneration wesentlich schneller verläuft als die Degradation der kompakten Schicht, ergibt sich hier ein weiterer Vorteil des neuen Konzepts im Sinne der *guided tissue regeneration*. Der neugebildete Knochen wächst in das schnell degradierende poröse Material ein und wird durch die aufliegende kompakte Schicht in seinem Wachstum begrenzt. Die Oberfläche des neugebildeten Knochens schließt folglich mit der Oberfläche des ursprünglichen Knochens ab. In Abbildung 4.61 sind die unterschiedlichen Konzepte zur Fixierung der Implantate im Schädelknochen schematisch dargestellt.

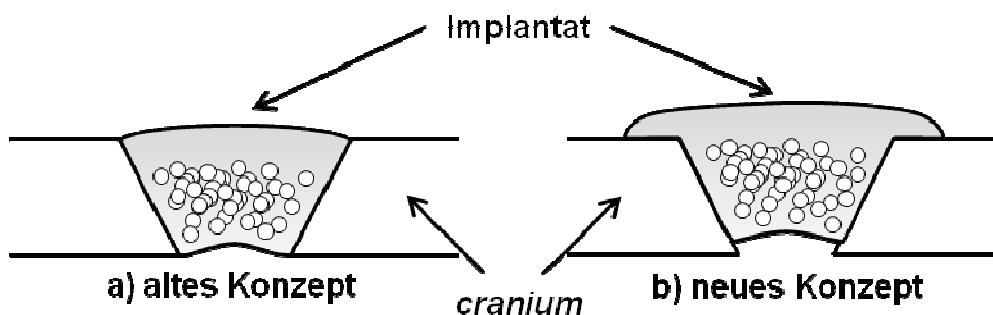


Abbildung 4.61: Schematische Darstellung der Defektüberbrückung in der Schädelkalotte der Schafe. **a)** Gemäß dem ursprünglichen Konzept überbrückt das Implantat als Ganzes den Defekt. **b)** Gemäß dem neuen Konzept überbrückt die poröse Struktur des gradierten Implantats den Defekt und die kompakte Schicht liegt oberhalb des Schädelknochens.

Die Ergebnisse der ersten Tierversuche, in denen die Implantate der neuen Geometrie eingesetzt wurden, bestätigen die durchgeführten Modifizierungen. Nach sechs- und neunmonatiger Implantationsdauer sind keine Impressionen der

Gehirne der Versuchstiere zu erkennen. In den CT-Aufnahmen der Versuchstiere ist die gewünschte Knochenneubildung bereits nach drei Monaten zu beobachten. Nach neun Monaten wird der Defekt nahezu vollständig von neugebildetem Knochengewebe überbrückt.

4.4.1.1 *In vitro* Hydrolyse des Implantats

Ein weiteres Ergebnis der angesprochenen Tierversuche ist, dass die kompakte Schicht der Implantate nach einer Implantationsdauer von drei Monaten teilweise frakturiert vorliegt. Mit zunehmender Implantationsdauer steigt die Anzahl der makroskopisch sichtbaren Frakturen. Es stellt sich die Frage, wie sich diese Frakturierung der kompakten Schicht erklären lässt. Das Aufquellen der Implantate hat insgesamt eine Volumenvergrößerung der Kompositmaterialien zur Folge. Da die kompakte Schicht fest mit dem Schädelknochen der Versuchstiere verbunden ist, führt diese Volumenvergrößerung zu mechanischen Spannungen innerhalb des Kompositmaterials und schließlich zum Bruch der Implantate. Ob die Frakturen das Resultat eines solchen Quellprozesses sind, sollte durch die *in vitro*-Hydrolyse der Implantate geklärt werden.

Hierzu wurden vier Implantate der neuen Geometrie über verschiedene Zeiträume (3, 4, 6 und 9 Monaten) bei 37 °C hydrolysiert. Um die auftretenden mechanischen Spannungen infolge der postulierten Volumenvergrößerung der Implantate zu simulieren, wurden die Implantate in Titanrahmen fixiert. Diese entsprachen in ihrer Form den gesetzten Defekten der Tierversuche und simulierten so den Knochen, der die Implantate im Tierversuch umgibt. Als Inkubationsmedium wurde *revised simulated body fluid* (rSBF)^[179] gewählt. Die wässrige Lösung entspricht in ihrer Zusammensetzung den anorganischen Bestandteilen des Blutplasmas und simuliert die Degradation der Implantate im biologischen System. Die passgenaue Befestigung der Implantate in den Titanrahmen ist in Abbildung 4.62 dargestellt.



Abbildung 4.62: Für die *in vitro*-Hydrolyse in einem Titanrahmen eingefasstes Implantat.

Das erste Ergebnis dieser Untersuchungen ist, dass lediglich das Implantat des neunmonatigen Degradationsexperiments ausgeprägte Frakturen in der kompakten Schicht aufweist. Die poröse Schicht ist nahezu vollständig degradiert und löst sich bereits bei der Entnahme des Implantats aus dem Inkubationsmedium von der kompakten Schicht ab. In der Sichtkontrolle der Implantate nach je zwei-, vier und sechsmonatiger Hydrolyse lassen sich keine Frakturen der kompakten Schicht ausmachen. Im Tierversuch werden diese Frakturen bereits nach einer dreimonatigen Implantationsdauer beobachtet. Ein makroskopisches Aufquellen der porösen Schicht kann innerhalb der gewählten Zeiträume nicht beobachtet werden. Von den degradierten Implantaten (2, 4 und 6 Monate; 60, 120 und 180 d) und einem nicht degradierten Implantat wurden CT-Aufnahmen angefertigt (Abbildung 4.63).

Das Implantat der neunmonatigen *in vitro*-Hydrolyse wurde infolge der stark fortgeschrittenen Degradation nicht in der Computertomographie untersucht. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass jedes der Bilder einem gesondert untersuchten Implantat entspricht. Die Implantate wurden nach der Hydrolyse durch Experimente zur Bestimmung ihrer mechanischen Belastbarkeit zerstört. Die zugehörigen Biege-Bruch-Versuche werden aus Gründen der Übersichtlichkeit zu einem späteren Zeitpunkt in Kapitel 4.5.1.1 diskutiert.

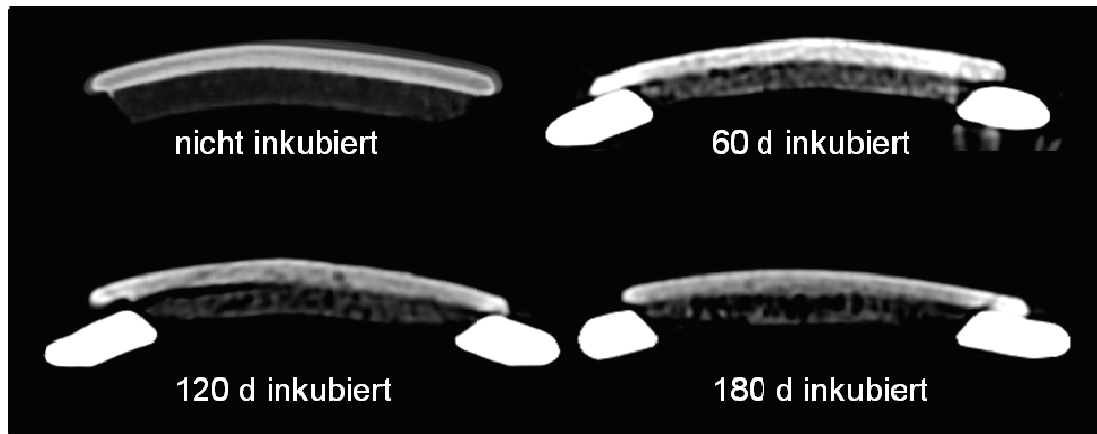


Abbildung 4.63: CT-Aufnahmen der degradierten Implantate aus der *in vitro* Hydrolyse.

Auch in den CT-Aufnahmen der Implantate sind keine Frakturen der kompakten Schicht zu erkennen. Im Falle des CT-Schnitts des nicht degradierten Implantats ist die kompakte Außenschicht deutlich als kontrastreicher weißer Streifen zu erkennen. Die poröse Schicht des Implantats erzeugt hingegen in dem gezeigten CT-Schnitt nur einen geringen Kontrast. Im Gegensatz hierzu ist der Kontrast der porösen Schicht der degradierten Implantate leicht erhöht. Dies ist ein Hinweis darauf, dass bereits nach 60 Tagen die Diffusion des umgebenden Mediums in das Material hinein ermöglicht wird. Der erhöhte Kontrast lässt sich durch die Kristallisation der anorganischen Bestandteile der SBF-Lösung in der porösen Matrix erklären. Die Beschichtung von Implantaten mit Defektapatiten durch Eintauchen in *simulated body fluid* ist ein gängiges Verfahren zur Erhöhung der Biokompatibilität der Implantatmaterialien.^[75,180] Die Erhöhung des Kontrasts ist nach 60 Tagen maximal und nimmt nach 120 beziehungsweise 180 Tagen wieder ab. Diese Beobachtung erklärt sich aus der fortschreitenden Degradation der porösen Matrix. Der Kontrast der kompakten Schicht hingegen bleibt weitgehend unverändert und bestätigt das Konzept der langsamen Degradation dieser Schicht. Darüber hinaus lassen sich in den CT-Schnitten der degradierten Implantate nach 120 und 180 Tagen auch in der kompakten Schicht einige weniger kontrastreiche Bereiche erkennen. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass innerhalb dieser Zeiträume auch die Degradation der kompakten Schicht einsetzt.

Nach einer Degradationszeit von 180 Tagen zeigt sich in dem CT-Schnittbild außerdem ein großer dunkler Bereich im Inneren der porösen Schicht. Diese Beobachtung deckt sich mit den gängigen Theorien zur Degradation der bioresorbierbaren Polyester. Die hydrolytische Spaltung des Polyesters zu den sauren Degradationsprodukten führt zu einer lokalen Erhöhung des pH-Werts. Setzt nun die Degradation des Polyesters auch im Inneren der Formkörper ein, so verläuft der diffusionskontrollierte Abtransport der Degradationsprodukte sehr langsam. Dieser Effekt führt zu einer Erhöhung des lokalen pH-Werts und zur Autokatalyse der sauren Esterhydrolyse.

Die pH-stabilisierende Wirkung der zugesetzten keramischen Füllstoffe auf die sauren Hydrolyseprodukte der einzelnen Kompositmaterialien des Implantats ist bekannt.^[125] Innerhalb dieser Untersuchung konnte außerdem gezeigt werden, dass auch die Hydrolyse der makroskopischen Implantate über einen Beobachtungszeitraum von neun Monaten unter physiologischen Bedingungen verläuft. Die Inkubationsmedien der einzelnen Degradationsversuche wiesen am Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums pH-Werte im Bereich von 7,0 bis 7,3 auf. Nach einer Degradationszeit von neun Monaten wurde schließlich ein pH-Wert von 7,3 gemessen.

Die Degradation der Implantate wurde darüber hinaus durch die Ermittlung der Trockenmassen der degradierten Implantate verfolgt. Hierzu wurden die Implantate (beziehungsweise die Bruchstücke der Implantate nach den mechanischen Tests; Kapitel 4.5.1.1) im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und die resultierenden Restmassen bestimmt. Außerdem wurde der Calciumgehalt der jeweiligen Inkubationsmedien bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 4.64 dargestellt. Sie bestätigen die qualitativen Aussagen der Analyse der CT-Schnitte und der Sichtkontrollen. In dem gezeigten Diagramm werden die experimentellen Daten mit zwei verschiedenen Theoriewerten verglichen. Der Calciumgehalt wird in Bezug zum theoretischen Calciumgehalt der porösen

Schicht diskutiert. Die Calcium-Konzentration der SBF-Lösung wurde hier bereits herausgerechnet, wodurch der direkte Vergleich ermöglicht wird. Die Trockenmasse der Implantate wird hingegen mit den theoretischen Massen der kompakten Außen- und der porösen Innenschicht verglichen.

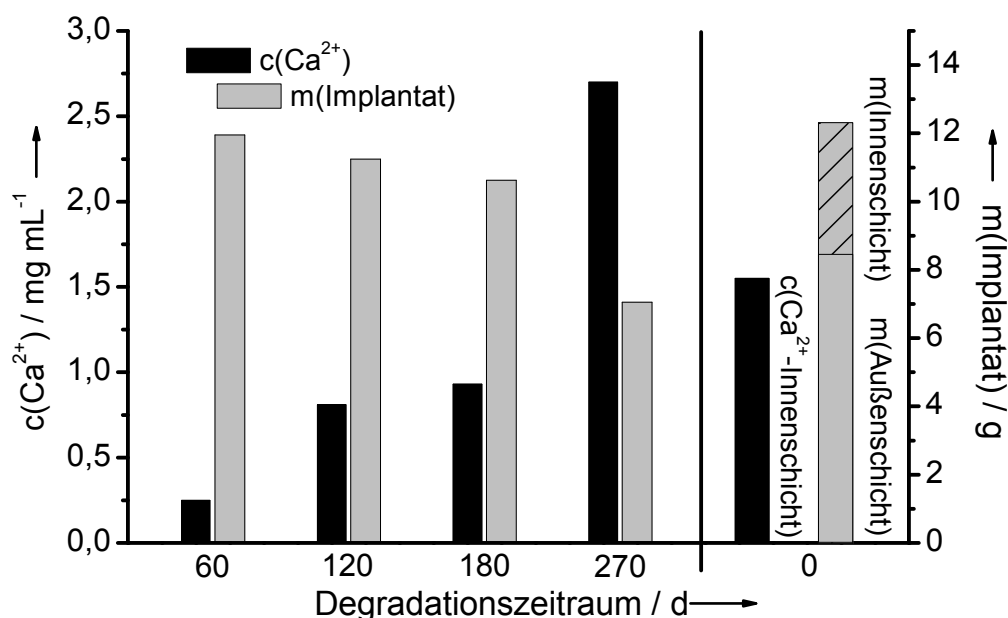


Abbildung 4.64: Ca^{2+} -Konzentration im Inkubationsmedium nach den jeweiligen Hydrolyseversuchen und Trockenmasse der degradierten Implantate. Der Abschnitt im rechten Teil des Diagramms zeigt die theoretische Ca^{2+} -Konzentration der porösen Schicht und die theoretische Trockenmasse der Implantate vor der Hydrolyse.

Wie zu erwarten ist, nimmt die Calcium-Konzentration in der Lösung also mit der fortschreitenden Degradation der Implantate zu und die Trockenmasse der Implantate ab. Nach einem Degradationszeitraum von 180 Tagen wird bereits etwa die Hälfte des theoretischen Calciumgehalts der porösen Schicht im Inkubationsmedium nachgewiesen. Dies bedeutet nicht, dass diese Konzentrationserhöhung ausschließlich der Degradation der porösen Schicht zugeordnet werden kann. Interessant ist hier aber der Vergleich mit der ermittelten Trockenmasse des Implantats. Dieser zeigt, dass zu diesem Zeitpunkt die Masse des Implantats etwa um die Hälfte der Masse der porösen Schicht reduziert wurde. Nach einem Degradationszeitraum von sechs Monaten ist demnach der Großteil der porösen Schicht bereits degradiert, während die

kompakte Schicht nahezu unverändert vorliegt. Ein Vergleich mit den Ergebnissen aus Degradationsexperimenten der jeweiligen Komposite der kompakten Schicht bestätigt dieses Ergebnis. Schiller konnte für die entsprechenden Komposite nach einem Degradationszeitraum von sechs Monaten einen Massenverlust von etwa 10 % beobachten. Die Ergebnisse der Untersuchungen nach einem Degradationszeitraum von 270 Tagen decken sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Schiller. Die Sichtkontrolle bestätigt die nahezu vollständige Degradation der porösen Schicht. Die Trockenmasse des degradierten Implantats im Bezug zur theoretischen Masse der kompakten Schicht beträgt etwa 83 %. Nach einem identischen Degradationszeitraum liegen die Massenverluste der einzelnen Kompositmaterialien bei Schiller zwischen 70 % und 85 %. Der starke Anstieg der Calcium-Konzentration nach diesem Degradationszeitraum bestätigt die fortgeschrittene Degradation der kompakten Schicht.

Experimenteller Teil

Kontinuierliche Fällung von Carbonat-ACP (Massenanteil CO_3^{2-} 35 %).

Eine Calciumacetatlösung der Konzentration $0,0540 \text{ mol L}^{-1}$ wird mit KOH auf pH 10 eingestellt. Eine Phosphatlösung der Konzentration $0,0324 \text{ mol L}^{-1}$ mit $0,162 \text{ mol L}^{-1}$ Carbonatzusatz ($\text{PO}_4^{3-}/\text{CO}_3^{2-}$ 1:5) wird durch Lösen von KH_2PO_4 und K_2CO_3 in demineralisiertem Wasser hergestellt. Die Phosphatlösung wird mit konzentrierter Essigsäure auf pH 10 eingestellt. Als Fällungsgefäß dient ein Rundkolben mit angesetztem Überlaufrohr und Temperiermantel, der mit einem Umlaufthermostaten verbunden ist. Mit einer Peristaltikpumpe werden gleiche Volumenströme beider Lösungen über zwei Kanäle in das Fällungsgefäß gepumpt und dort mit einem Magnetrührer vermischt. Der Gesamtvolumenstrom wird auf 36 mL min^{-1} eingestellt. Das Fällungsgefäß fasst bis zum Überlaufrohr 36 mL, so dass sich für die Lösungen eine mittlere Verweilzeit von 1 min ergibt. Der Temperiermantel wird von Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von 3-5 °C durchströmt. Durch den Zulauf mit

Raumtemperatur stellt sich im Fällungsgefäß eine Temperatur von etwa 10 °C ein. Der pH-Wert im Fällungsgefäß liegt wenige Zehntel unter dem pH-Wert des Zulaufs. Nach 5 min Einlaufzeit wird die Calciumphosphat-Suspension durch einen Blaubandfilter filtriert. Nach jeweils 5 min wird der Ablauf des Fällungsgefäßes in ein Becherglas umgeleitet. Währenddessen wird der Rückstand dreimal mit wenig demineralisiertem Wasser und weitere dreimal mit wenig Ethanol gewaschen. Der Rückstand wird in ein Becherglas mit Ethanol überführt, der Büchnertrichter mit einem neuen Filterpapier versehen und wieder unterhalb des Überlaufrohres platziert. Die zwischenzeitlich im Becherglas gesammelte Reaktionslösung wird in einen Tropftrichter oberhalb des Büchnertrichters gefüllt und die Zutropfgeschwindigkeit so eingestellt, dass die Reaktionslösung innerhalb der nächsten 5 min auf das Filterpapier tropft (bis zum nächsten Filterwechsel). Am Ende der Filtration wird das gesammelte Carbonat-ACP vom Ethanol abfiltriert, über Nacht bei 80 °C und anschließend 2 h bei 200 °C getrocknet. Abschließend wird das Carbonat-ACP in einer Kugelmühle fein zermahlen. Das amorphe Carbonat-ACP wird über die Röntgenbeugung charakterisiert. Der Carbonatgehalt wird mittels Elementaranalyse bestimmt. Hierzu wird der Kohlenstoffgehalt der Probe bestimmt und auf den Carbonatgehalt umgerechnet.

Komposit-Herstellung. In 200 mL Chloroform wird die gewünschte Materialeinwaage an Füllstoff (Carbonat-ACP oder Calcit) mit einem Dispergierer (IKA ULTRA TURRAX T18; Dispergierwerkzeug S18N-19G) mit etwa 18000 Umdrehungen pro Minute dispergiert. In dieser Dispersion werden unter starkem Rühren 4 g Polylactid gelöst. Die resultierende Lösung wird dann schnell in 300 mL Ethanol gegossen, welche mit einem Magnetrührer in einem PFA-Rundkolben bei voller Leistung gerührt werden. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer bei 45 °C im Vakuum abdestilliert. Danach wird das Material im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur für etwa 1 h getrocknet und anschließend in einer Mühle mit rotierenden Messern zermahlen. Das Kompositmaterial wird dann für weitere 3 h bei 50 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet und erneut zermahlen.

Für die Fertigung der Implantate werden folgende Polymer/Carbonat-ACP- und Polymer/Calcit-Mischungen benötigt. Diese Angaben sind bei der Einwaage des Calcit beziehungsweise des Carbonat-ACP zu berücksichtigen.

PDLLA/PLLA/ACP	1:3:4	1:1:2	3:1:4	1:0:1
PDLLA/Calcit	4:1			

Die verwendeten Polymere wurden von der Firma Boehringer Ingelheim zur Verfügung (PDLLA: Resomer[®]207; PLLA: Resomer[®]210) gestellt.

Implantatfertigung-Außenschicht ($V = 6286 \text{ mm}^3$). Die Bodenplatte der Implantatpressform wird mit Teflonfolie (0.75 mm Höhe) ausgelegt. Die Form wird mit 5,15 g fein gepulvertem PDLLA/PLLA/ACP 1:3:4 gleichmäßig gefüllt. Das Pulver wird mit dem Pressstempel von Hand zusammengedrückt und der Pressstempel wieder herausgezogen. Es werden 1,10 g PDLLA/PLLA/ACP 1:1:2 gleichmäßig in der Form verteilt und von Hand verdichtet. Es folgt in gleicher Weise die Zugabe von 1,10 g PDLLA/PLLA/ACP 3:1:4 und zum Schluss 1,10 g PDLLA/ACP 1:1. Der Pressstempel wird aus der Form herausgezogen und eine weitere Teflonfolie zwischen das Material und den Pressstempel gelegt. Das Material wird bei Raumtemperatur 15 min mit 55 kN (etwa 300 bar) vorverdichtet. Abschließend wird weitere 15 min bei 110 °C mit 55 kN gepresst, die Pressform drucklos abgekühlt und der Pressling entnommen.

Implantatfertigung-Innenschicht ($V = 5650 \text{ mm}^3$). Die PTFE-Form wird mit 3,87 g PDLLA/CO₃ 4:1 befüllt. Es ist darauf zu achten, dass hierbei das Kompositmaterial nur in die Vertiefung der Form eingefüllt wird, da die Außenschicht des Implantats später einen freistehenden Rand aufweisen soll. Die Außenschicht wird dann über dem Kompositmaterial in die PTFE-Form eingesetzt und die Begasungsform mit der Bodenplatte des Presswerkzeugs verschlossen. Auf der gegenüberliegenden Seite wird die PTFE-Form mit einer perforierten Stahlplatte versehen und die Begasungsform verschraubt. Die Form wird im Autoklav bei 37 °C mit 100 bar CO₂-Druck für 2 h begast. Innerhalb von 20 min wird dann auf Umgebungsdruck entspannt (Dekompressionsrate: 5 bar min⁻¹) und der durch die Dekompression abgekühlte Autoklav wieder auf

Raumtemperatur gebracht. Um ein Nachschäumen des Materials beim Herausnehmen aus der Begasungsform zu verhindern, wird die Form erst nach einer Standzeit von 24 h bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck geöffnet und das fertige Implantat entnommen.

***In vitro*-Hydrolyse der Implantate.** Die Implantate werden in Titanrahmen eingefasst. Hierbei umschließt der Titanrahmen passgenau die poröse Schicht. Die kompakte Schicht wird durch drei Bohrungen fest mit dem Rahmen verschraubt. Die Implantate werden in dicht verschlossenen Plastikgefäßen in SBF-Lösung^[181] inkubiert. Nach Ablauf der Hydrolysezeiträume (2, 4, 6 und 9 Monate) werden der Calciumgehalt und der pH-Wert der Inkubationsmedien analysiert. Die degradierten Implantate werden im nassen Zustand in der Computertomographie untersucht und anschließend in Biegebruch-Versuchen hinsichtlich ihrer mechanischen Belastbarkeit analysiert. Abschließend werden die Implantate im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und die resultierende Trockenmasse der Implantate bestimmt.

4.4.2 Kontrollierte Wirkstofffreisetzung

Verfahren und Methoden zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung gehören zu den am schnellsten anwachsenden Forschungsgebieten, auf denen Chemiker, Mediziner und Pharmakologen zusammenarbeiten. Die ersten Systeme zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung wurden vor etwa 30 Jahren eingeführt und verfolgen das Ziel, die Effektivität und den therapeutischen Nutzen von Wirkstoffen zu steigern. Die Vorteile dieser Methoden, im Gegensatz zur herkömmlichen Wirkstoffverabreichung, ergeben sich durch eine höhere Wirksamkeit der Wirkstoffe. Hinzu kommt, dass die Wirkstoffverabreichung über den Zeitraum einer Therapie seltener nötig ist und insgesamt weniger Nebenwirkungen auftreten. Diese Vorteile ergeben sich dadurch, dass die Freisetzung des Wirkstoffs sowohl örtlich als auch zeitlich kontrolliert ablaufen kann. Die zeitliche Kontrolle erweist sich als vorteilhaft, wenn es sich um

Wirkstoffe handelt, die schnell metabolisiert oder ausgeschieden werden. Im Idealfall wird die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs auf die Geschwindigkeit der Metabolisierung abgestimmt, und die Wirkstoffkonzentration liegt für die Dauer der Therapie im therapeutischen Fenster. Bei herkömmlichen Verabreichungsmethoden hat die Wirkstoffkonzentration meist einen fluktuierenden Verlauf und liegt meist ober- oder unterhalb des therapeutischen Fensters. Örtliche Kontrolle bedeutet, dass die Wirkstoffkonzentration in dem zu behandelnden Bereich des Organismus größer ist als die systemische Konzentration. Hierzu wird ein wirkstoffbeladenes Implantat direkt am Zielort implantiert oder injiziert.^[182]

4.4.2.1 Kontrollierte Freisetzung von Gentamycin aus der porösen Schicht

Im Rahmen dieser Arbeit wurde exemplarisch die kontrollierte Wirkstofffreisetzung von Gentamycin aus dem porösen PDLLA/Calcit 4:1-Komposit untersucht. Gentamycin ist ein hochwirksames Antibiotikum, welches insbesondere zur Behandlung postoperativer Knocheninfektionen eingesetzt wird. Die kontrollierte Freisetzung von Gentamycin aus Polymeren und keramischen Knochenersatzmaterialien ist demnach von großem Interesse für die Biomaterialforschung.^[183-186]

Für die Untersuchung der Freisetzungskinetik wurden mit Gentamycin beladene Probenkörper bei 37 °C in PBS-Lösung inkubiert (*phosphate buffered saline*) und die freigesetzte Menge an Gentamycin über einen Zeitraum von 40 Tagen photometrisch nach Sampath *et al.* bestimmt.^[187] Hierzu wird das Gentamycin zunächst mit einem Überschuss an *ortho*-Phtaldialdehyd versetzt und die Konzentration des resultierenden Gentamycin-Komplexes anhand einer zuvor ermittelten Kalibrationsgeraden über die UV/vis-Spektroskopie bestimmt. Das Ergebnis dieser Untersuchung in Form einer Dreifachbestimmung ist in Abbildung 4.65 dargestellt.

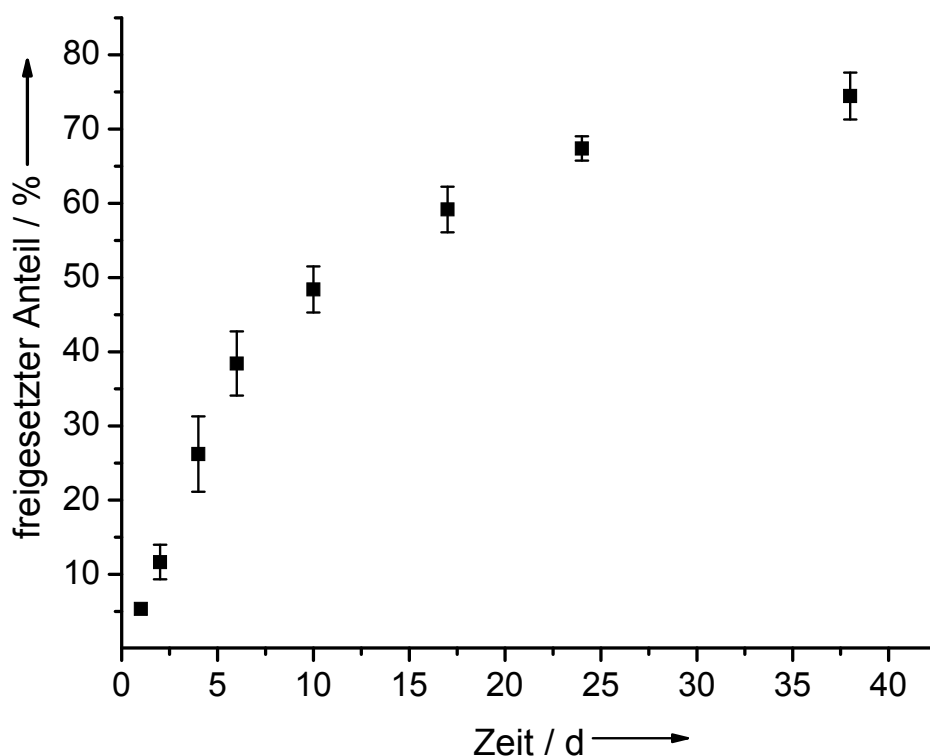


Abbildung 4.65: Freigesetzte Menge an Gentamycin in Prozent des Gesamtgehalts in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Trotz des hydrophoben Charakters des Polylactids und der geschlossenen Schaumstruktur der Proben, zeigt die kumulative Auftragung zunächst eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffs. So wurden etwa 50 % des Gentamycins in den ersten zehn Tagen der Inkubationszeit freigesetzt. Dies zeigt, dass die Freisetzung von einem initialen *burst*, durch die Desorption von oberflächennah gebundenem Gentamycin, dominiert wird. Im Verlauf eines Monats werden dann weitere 25 % des Wirkstoffs mit abnehmender Geschwindigkeit freigesetzt. Die Kinetik der weiteren Freisetzung wird schließlich durch die Diffusion des Gentamycins aus dem Formkörper heraus begrenzt.

Experimenteller Teil

Wirkstoffbeladung des Komposits. Das wirkstoffbeladene Komposit wird in Anlehnung an das in Kapitel 4.4.1.1 beschriebene Verfahren zur Komposit-Herstellung dargestellt. Für die Beladung des Komposits mit dem Wirkstoff Gentamycin wird dieses in Form des Sulfatsalzes zusammen mit dem keramischen Füllstoff in einer PDLLA-Dichlormethan-Lösung suspendiert (PDLLA/Calcit 4:1). Der Massenanteil an Gentamycin bezogen auf das Komposit beträgt 15 %. Im Hinblick auf die zukünftig geplanten Beladungen des Komposits mit biologisch aktiven Substanzen wird die weitere Aufarbeitung des Komposits bei Temperaturen unterhalb von 37 °C durchgeführt. Das PDLLA wird durch Zugabe des Nichtlösemittels Ethanol ausgefällt und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum bei 37 °C destillativ entfernt. Anstelle einer dreistündigen Trocknung des Komposits bei 50 °C, wird das wirkstoffbeladene Komposit über mehrere Stunden bei 37 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Abschließend werden 1,65 g des beladenen Komposits in Teflon-Hohlformen ($V = 2051 \text{ mm}^3$) zu porösen Formkörpern mit einer Porosität von 50 % aufgeschäumt.

Freisetzungsexperiment. Für die Freisetzung werden die wirkstoffbeladenen Formkörper bei 37 °C in 100 mL PBS-Lösung ($150 \text{ mmol L}^{-1} \text{ NaCl}$; $2 \text{ mmol L}^{-1} \text{ KH}_2\text{PO}_4$; $10 \text{ mmol L}^{-1} \text{ NaH}_2\text{PO}_4$) inkubiert und die freigesetzte Menge an Gentamycin über die Zeit analysiert. Die quantitative Bestimmung des freigesetzten Gentamycins gelingt nach Sampath *et al.* durch den photometrischen Nachweis des *ortho*-Phtaldialdehyd-Komplexes über die UV/vis-Spektroskopie.^[187] Es wird eine Dreifachbestimmung unter dynamischen Bedingungen durchgeführt. Dies bedeutet, dass die Proben nach den gewählten Zeitintervallen der Freisetzung in frischer PBS-Lösung inkubiert werden.

4.4.2.2 Zusammenfassung

Die bisher diskutierten Kompositmaterialien und die daraus gefertigten Implantate zur regenerativen Knochenrekonstruktion zeichnen sich durch ihre gute Biokompatibilität aus. Von besonderer Bedeutung hierfür ist die langfristige pH-Stabilität der verwendeten Materialien. Diese ist durch die Kompensation der sauren Degradationsprodukte der Polylactide durch die basischen Füllstoffe gegeben. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch die Hydrolyse der makroskopischen Implantate über einen Zeitraum von neun Monaten unter Erhalt physiologisch unbedenklicher pH-Werte verläuft.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich die im Tierexperiment auftretenden Frakturierungen der Implantate durch *in vivo*-Degradationsexperimente erklären und einordnen lassen. Hierzu wurden insgesamt vier Implantate für je zwei, vier, sechs und neun Monate bei konstant 37 °C in *r*-SBF-Lösung inkubiert und nach Ablauf dieser Zeiträume sowohl in der Sichtkontrolle als auch über die Computertomographie hinsichtlich solcher Frakturen untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass erst nach einem neunmonatigen Degradationszeitraum eine Frakturierung des Implantats beobachtet werden konnte. Im Tierexperiment treten die beobachteten Frakturen in der kompakten Schicht des Implantats hingegen schon zu einem wesentlichen früheren Zeitpunkt auf.

Als Ursache für die beobachteten Frakturen kommen mechanische Spannungen in Frage, die sich infolge der Wasseraufnahme und der fortschreitenden Degradation der Polylactide im Implantat ausbilden. Da die Implantate sowohl *in vivo* (im umgebenden Knochenmaterial) als auch *in vitro* (in passend zugeschnittenen Titanrahmen) fest fixiert sind, ist eine Kompensation der sich ausbildenden mechanischen Spannung nur bedingt möglich. Schließlich führt diese mechanische Belastung zum Bruch der kompakten Schicht.

Dass die Frakturen im Tierexperiment zu einem früheren Zeitpunkt beobachtet werden als *in vitro*, lässt sich durch das ins Implantat einwachsende Knochengewebe erklären. Hierdurch werden die mechanischen Spannungen im Implantat zusätzlich erhöht.

Insbesondere das poröse Kompositmaterial (PDLLA/Calcit 4:1) hat sich in der vorklinischen Testphase als geeignetes System zur strukturdirigierenden Knochenregeneration erwiesen.^[1,2] Die beobachtete Osteokonduktivität soll im Rahmen einer aktuellen Kooperation mit Medizinern des Universitätsklinikum der Georg-August-Universität Göttingen durch den Zusatz von *bone morphogenetic proteins* (BMPs) modifiziert werden. Die Kenntnis der entsprechenden Freisetzungskinetik ist hierbei von besonderem Interesse. Die Freisetzungskinetik des rhBMP-2 aus aufgeschäumten Formkörpern des reinen Poly(D,L-lactids) wurde von Schliephake *et al.* bereits eingehend untersucht. Der Erhalt der biologischen Aktivität der Proteine konnte bestätigt werden.^[188,189] Zurzeit werden am Universitätsklinikum Göttingen erste Versuche zur kontrollierten Freisetzung von verschiedenen biologisch aktiven Substanzen aus dem porösen Komposit durch Schliephake *et al.* durchgeführt. In dieser Arbeit wurde als Modellsystem für eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung die zeitaufgelöste Freisetzung von Gentamycin aus porösen Formkörpern untersucht. Die ermittelte Freisetzungskurve zeigt einen typischen Verlauf eines solchen Experiments, in dem der Großteil des Wirkstoffs innerhalb relativ kurzer Zeit in einem initialen *burst* freigesetzt wird.^[186] Für die Freisetzung des BMPs aus dem porösen PDLLA werden vergleichbare Freisetzungskurven erhalten.^[189]

4.5 Knochenersatzmaterialien und mechanische Kenngrößen

Bei Biomaterialien und insbesondere bei Knochenersatzmaterialien spielen mechanische Kenngrößen wie die Elastizität oder die Härte der verwendeten Materialien verständlicherweise eine wichtige Rolle. Wie bereits in Kapitel 3.1.5 bereits erwähnt, müssen diese mechanischen Kennwerte im Bereich der Materialwissenschaften meist gemessen und anschließend optimiert werden. Da die mikroskopischen Ursachen der mechanischen Eigenschaften eines bestimmten Materials bis heute noch nicht hinreichend geklärt sind, gibt es zur Ermittlung dieser Kenngrößen standardisierte Testverfahren. Diese stehen allerdings oft in keinem Bezug zu ableitbaren physikalischen Größen. Standardisierte Testverfahren fordern die Testung von standardisierten Materialien beziehungsweise Probenkörpern, die einer genormten Geometrie entsprechen. Hier wird deutlich, dass die analytische Bestimmung der mechanischen Eigenschaften eines individuell strukturierbaren und gradierten Knochenersatzmaterials nicht ohne weiteres möglich ist. Für die mechanische Charakterisierung solcher Materialien kommen oft nur qualitative Vergleiche mit den zu ersetzenden Knochenstrukturen in Frage. Zu diesem Zweck wurden beispielsweise die mechanischen Eigenschaften von passend zugeschnittenen Probenkörpern des Implantats analysiert und mit vergleichbar dimensionierten Knochensegmenten der resektionierten Schädelknochen der Versuchstiere verglichen.^[190] Ein weiterer Ansatzpunkt zur Ermittlung der mechanischen Eigenschaften solcher komplexer Systeme ergibt sich durch die Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten des Knochenersatzmaterials. Die numerische Mathematik ermöglicht dann die theoretische Berechnung der mechanischen Eigenschaften der untersuchten Systeme. Im Folgenden werden Untersuchungen zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften der Implantate und solche zur Bestimmung charakteristischer Kennwerte der einzelnen Kompositmaterialien beschrieben.

4.5.1 Grundlagen mechanischer Prüfverfahren und Kenngrößen

Werden feste Stoffe einer bestimmten Kraft ausgesetzt, so erfahren sie infolge dieser Krafteinwirkung eine Verformung, bis die hierdurch erzeugte Gegenkraft gleich der einwirkenden Kraft ist (3. Newton'sches Axiom). Bei einer ruhenden oder sich langsam und stoßfrei ändernden Krafteinwirkung sprechen wir von einer statischen Beanspruchung der Werkstoffe. Je nach Art und Richtung der Krafteinwirkung wird hier zwischen Zug-, Druck-, Biege-, Torsions- und Scherbeanspruchung unterschieden. Für die verschiedenen statischen Beanspruchungen lassen sich mechanische Kenngrößen wie die Formänderungsfestigkeit (Übergang von elastischer zu plastischer Verformung) oder die Bruchfestigkeit definieren. Praktisch werden diese Beziehungen in Spannungs-Dehnungs-Diagrammen wiedergegeben (siehe Kapitel 3.1.5.1). Ein idealisiertes Spannungs-Dehnungs-Diagramm eines Kunststoffs unter statischer Belastung in der Dreipunktbiegung ist in Abbildung 4.66 gegeben.

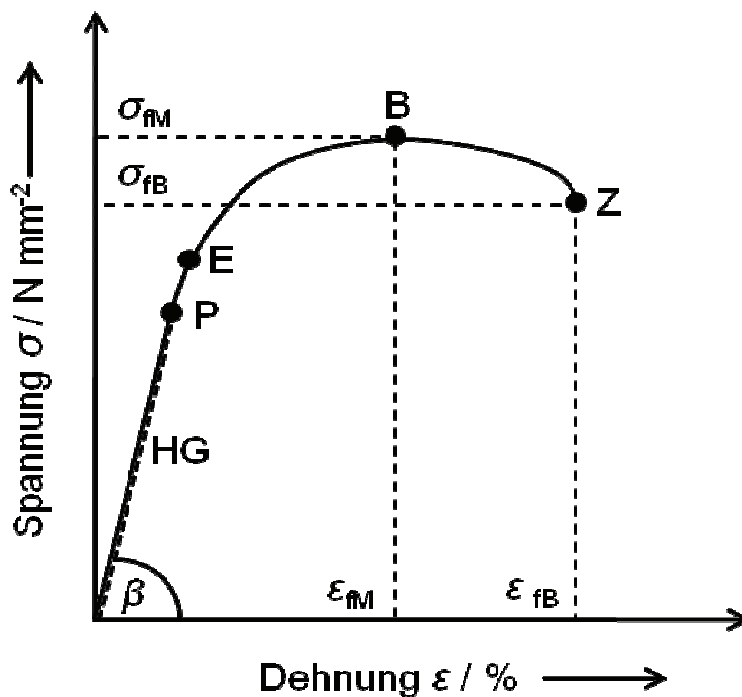


Abbildung 4.66: Idealisiertes Spannungs-Dehnungs-Diagramm eines Kunststoffs in der Dreipunktbiegung.

Im Anfangsbereich des Diagramms, das heißt bis zur Proportionalitätsgrenze **P**, nimmt die Spannung proportional zur Dehnung zu und die Kurve verläuft linear. In diesem Abschnitt entspricht die Kurve der Hooke'schen Geraden (**HG**) und beschreibt den elastischen Bereich der Probe. Elastisch bedeutet, dass der Werkstoff nach Aufhebung der Belastung vollständig und verzögerungsfrei wieder in die ursprüngliche Form zurückkehrt. Hier gilt das Hooke'sche Gesetz, welches in der Technik für eine einachsige Beanspruchung meist in der folgenden Form geschrieben wird (Gl. 11).

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (\text{Gl. 11})$$

Spannung: $\sigma = F / S$ F : Kraft, S : Querschnittsfläche der Probe
Dehnung: $\varepsilon = \Delta L / L$ ΔL : Längenänderung; L : Ausgangslänge
Elastizitätsmodul: E

Der Elastizitätsmodul E (E -Modul) entspricht der Steigung der Hooke'schen Geraden. Der E -Modul definiert eine wichtige mechanische Kenngröße von Werkstoffen und wird in Megapascal (MPa) angegeben. Harte beziehungsweise wenig verformbare Materialien zeichnen sich durch hohe E -Moduln aus. Weiche beziehungsweise leicht verformbare Materialien weisen niedrige Werte für den E -Modul auf. An den ideal elastischen Bereich schließt sich oft ein Bereich an, in dem sich das Material zwar elastisch verhält, die Proportionalität aber nicht länger gegeben ist (Bereich **P-E**). Am Punkt **E**, der Elastizitätsgrenze, wird der Bereich der plastischen Verformung erreicht. Plastische Verformung bedeutet, dass nach Wegnahme der Spannung beziehungsweise der einwirkenden Kraft eine Dehnung im Werkstoff zurückbleibt. Im Punkt **B** wird die maximale Spannung erreicht, die der Werkstoff unter Belastung aushält. Dieser Punkt beschreibt die Biege- oder Zugfestigkeit des Werkstoffs. Die Biegefestigkeit ist eine wichtige mechanische Kenngröße und wird als maximale Biegespannung (σ_{FM}) in MPa angegeben. Sie ist definiert als Quotient aus der Höchstbelastung

im Biegeversuch und dem Anfangsquerschnitt der Probe. Beim Punkt **Z** kommt es schließlich zum Bruch oder zum Zerreißen der Probe. Die entsprechende Dehnung (ϵ_{fB}) wird Bruchdehnung oder Zerreißgrenze genannt. Die zugehörige Biegespannung beim Bruch (σ_{fB}) wird in MPa angegeben.

4.5.1.1 Mechanische Belastbarkeit der degradierten Implantate

Den Ausführungen aus Kapitel 4.4.1.1 kann entnommen werden, dass die Implantate der dort beschriebenen Degradationsversuche in Biegebruch-Versuchen auf ihre mechanische Belastbarkeit geprüft wurden. Aus den oben genannten Gründen (Kapitel 4.5) war das Ziel dieser Untersuchungen nicht die Ermittlung quantitativer Kenngrößen. Bedingt durch die komplexe Geometrie der Implantate können die ermittelten Messgrößen nicht in die dimensionslosen Spannungs-Dehnungs-Diagramme übertragen werden. Vielmehr sollte hier die mechanische Belastbarkeit der Implantate in Abhängigkeit vom Degradationsverhalten qualitativ bewertet werden. Abbildung 4.67 zeigt den experimentellen Aufbau und die Durchführung eines solchen Experiments.

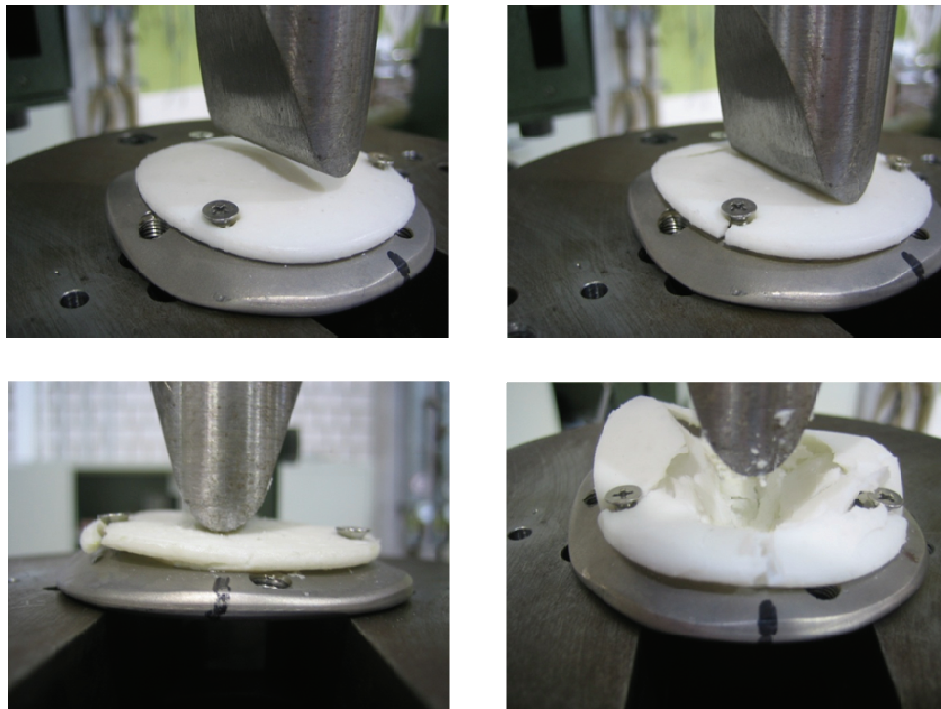


Abbildung 4.67: Versuchsanordnung und -durchführung eines Biegebruch-Experiments am trockenen, nicht degradierten Implantat (Kapitel 4.4.1.1).

In Abbildung 4.67 ist zu erkennen, dass das Implantat infolge der statischen Belastung zuerst im Bereich der Fixationsschrauben bricht. Im Bereich der direkten Krafteinwirkung gibt das Implantat hingegen zunächst nach, ohne dass es zum Bruch kommt. Die weitere Belastung der Implantate führt schließlich zum mittigen Bruch der kompakten Schicht und der Prüfstempel drückt sich nach und nach durch die poröse Schicht. Die qualitative Auswertung der mechanischen Belastbarkeit der Implantate erfolgt durch Betrachtung der zugehörigen Kraft-Verlängerungs-Diagramme (Abbildung 4.68).

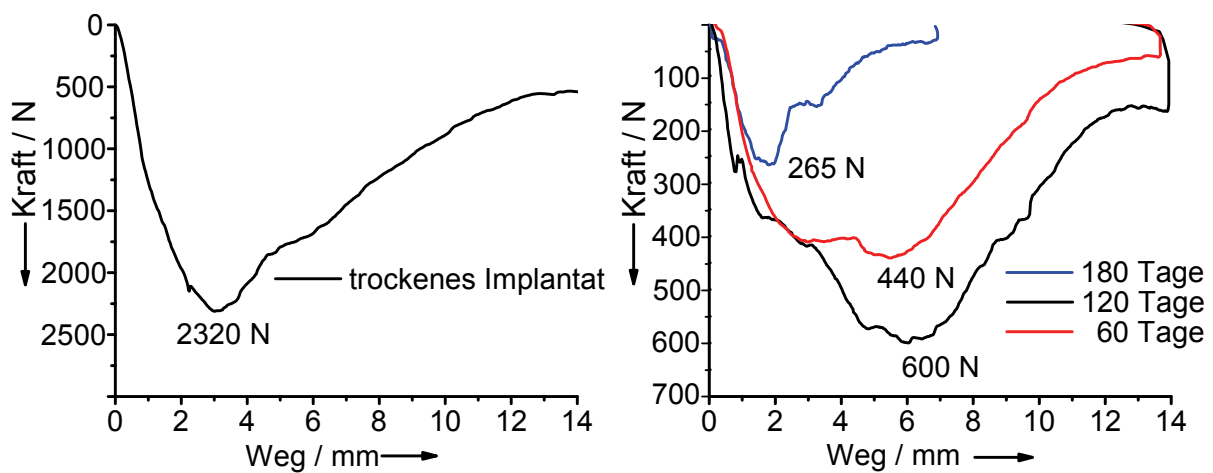


Abbildung 4.68: Kraft-Verlängerungs-Diagramme eines trockenen, nicht degradierten Implantats (links) und der degradierten Implantate (rechts) im nassen Zustand.

Ein Ergebnis dieser Untersuchungen ist, dass die mechanische Belastbarkeit der Implantate nach einer Degradationszeit von 60 Tagen auf etwa ein Viertel des ursprünglichen Wertes reduziert wird. Das trockene, nicht degradierte Implantat bricht bei einer einwirkenden Kraft von etwa 2320 Newton (N). Nach einer Degradationszeit von 60 Tagen bricht das Implantat bei etwa 600 N. Im weiteren Verlauf der Degradation nimmt die mechanische Belastbarkeit der Implantate dann verhältnismäßig langsam ab. Nach einer Degradationszeit von 120 Tagen beträgt die für den Bruch notwendige Kraft etwa 440 N und nach weiteren 60 Tagen (180 d) etwa 265 N. Der Verformungsweg bis zum Bruch beträgt für das nicht degradierte Implantat etwa 3 mm und wird nach einer

Degradationszeit von 60 Tagen mit etwa 6 mm maximal. Das Implantat erweicht während der Degradation und kann somit längere Verformungswege bis zum Bruch kompensieren. Nach einer Degradationszeit von 180 Tagen wird der Verformungsweg minimal und entspricht etwa 2 mm. Zu diesem Zeitpunkt ist die poröse Schicht nahezu vollständig abgebaut und hat dementsprechend keinen Einfluss mehr auf die mechanische Belastbarkeit des Implantats.

Abschließend stellt sich die Frage, wie sich die mechanischen Belastbarkeiten der Implantate im Vergleich zur mechanischen Belastbarkeit des humanen Schädelknochens einordnen lassen. Die biomechanischen Grenzwerte der Belastung des Schädelknochens sind von einer Vielzahl verschiedenster Faktoren abhängig. Neben der Art (dynamische oder statische Belastung) und dem Ort der Krafteinwirkung haben auch das Alter und das Geschlecht der betreffenden Person einen großen Einfluss auf die mechanische Belastbarkeit des Knochens.

Die biomechanischen Grenzwerte der Belastung liegen beim Schädel zwischen 600 und 20000 N.^[191] Es muss allerdings zwischen einer dynamischen und einer statischen Belastung unterschieden werden. Die dynamische Belastung beschreibt eine Schlagfestigkeit, während die statische Belastung der Bruchfestigkeit entspricht. Die Bruchfestigkeiten bestimmter Knochenpartien liegen hierbei höher als die vergleichbaren Schlagfestigkeiten. Für die Praxis gilt, dass bereits beim Sturz eines Erwachsenen mit einem Kopfgewicht von 4-5 kg Kräfte von etwa 800-1000 N entstehen können. Gemäß den oben angeführten Grenzwerten liegen diese Kräfte also in einer Größenordnung, die für die Bildung von Schädelfrakturen ausreicht.^[192]

Die Kraft-Verlängerungs-Diagramme in Abbildung 4.68 zeigen, dass die zum Bruch führenden Kräfte nach einem Degradationszeitraum von 60 Tagen niedriger sind als der untere Grenzwert der biomechanischen Belastbarkeit des Schädels (600 N). Im Tierversuch konnten wir für diesen Zeitraum allerdings eine Knochenneubildung entlang der porösen Schicht nachweisen. Die

ermittelten Werte für die Bruchfestigkeiten lassen sich dementsprechend nur bedingt für eine qualitative Bewertung der mechanischen Eigenschaften der degradierten Implantate verwenden. Wir können davon ausgehen, dass die Knochenneubildung wiederum eine Erhöhung der mechanischen Belastbarkeit des Implantats zur Folge hat.

4.5.1.2 Mechanische Kenngrößen der porösen Schicht des Implantats

Um die mechanischen Eigenschaften des Implantats in Zukunft mit numerischen Methoden der Mathematik berechnen und simulieren zu können, müssen die mechanischen Kenngrößen der einzelnen Kompositmaterialien bekannt sein. Im Folgenden wird die Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften des porösen Kompositmaterials (PDLLA/Calcit 4:1) beschrieben. Über die Methode der Dreipunktbiegung wurden die E -Moduln und die Biegefestigkeiten des Komposits bestimmt. Hierbei wurden die mechanischen Eigenschaften sowohl in Abhängigkeit unterschiedlicher Probengeometrien und Porositäten, als auch für degradierte beziehungsweise hydrolysierte Proben ermittelt. Zur Dimensionierung der Probenkörper und der Konfiguration der Dreipunktbiegung im Allgemeinen diente die ISO-EN-Norm 178. Diese gilt für die Ermittlung der Biegeeigenschaften von steifen und halbsteifen Kunststoffen. Als Erstes wurden die mechanischen Eigenschaften von quaderförmigen Probenkörper mit unterschiedlichen Breiten des porösen Materials (Porosität: 50 %) bestimmt. Untersucht wurden hierbei jeweils fünf Proben der unterschiedlichen Geometrien. Die Länge (l) und die Höhe (h) der Quader bildeten die konstanten Größen und betrugen 80 mm beziehungsweise 4 mm. Die Breite (b) der Körper bildete die variable Größe hinsichtlich der bevorzugten Probenkörper (80 mm · 10 mm · 4 mm). In Abbildung 4.69 sind die ermittelten E -Moduln und Biegefestigkeiten dargestellt.

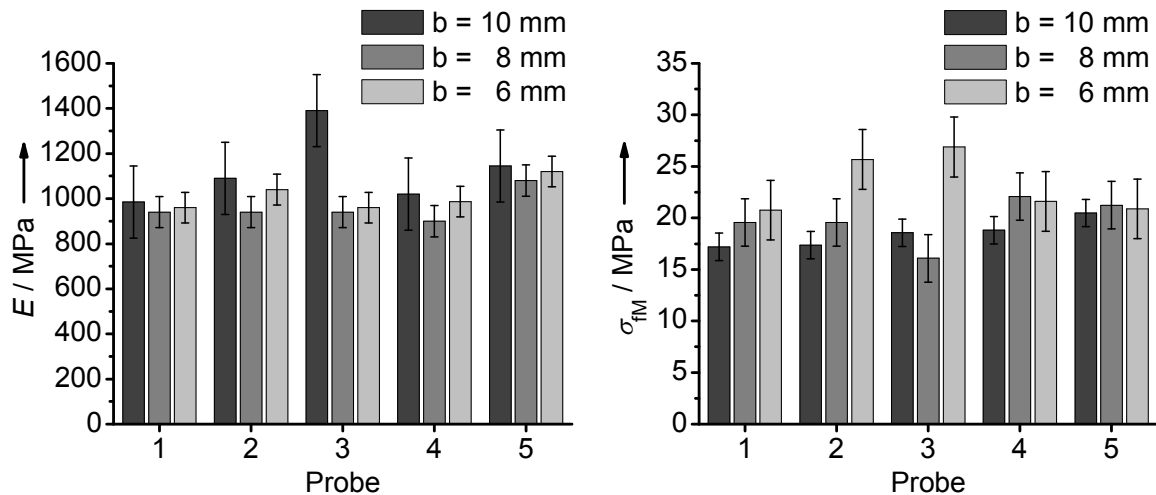


Abbildung 4.69: Nach ISO 178 ermittelte E -Moduln (links) und Biegefestigkeiten (rechts) von jeweils 5 Probenkörpern mit einer Porosität von 50 % in drei unterschiedlichen Geometrien. Die variable Größe ist die Breite b der Probenkörper.

Aus den gezeigten Balkendiagrammen in Abbildung 4.69 wird ersichtlich, dass sich die Größenbereiche der ermittelten Werte für die unterschiedlichen Geometrien nicht gravierend voneinander unterscheiden. Auffällig ist, dass die Streuung der E -Moduln für die bevorzugten Probenkörper ($b = 10$ mm) am größten ist. Da sämtliche Probenkörper bei ihrer Herstellung dieselbe Verfahrenskette mit identischen Bedingungen durchlaufen haben, lässt sich diese Streuung nicht ohne Weiteres erklären. Es ist möglich, dass die Vergrößerung der Probenkörper zu einer im Mittel höheren Inhomogenität der Porenverteilung führt. Die Probenkörper mit einer Breite von 6 mm zeigen im Mittel die größten Werte für die E -Moduln und die Biegefestigkeiten, was mit einer Erhöhung der Steifigkeit des Materials gleichzusetzen ist.

Im Mittel liegt der E -Modul des porösen PDLA/Calcit 4:1-Komposits im Bereich von etwa 1000 MPa und ist damit um etwa den Faktor vier kleiner als der E -Modul des reinen Poly(*D,L*-lactids) in kompakter Form.^[23,193] Für die Biegefestigkeit ergibt sich im Mittel ein Wert von etwa 20 MPa. Die Biegefestigkeit des reinen PDLA liegt hingegen bei etwa 90 MPa.^[194]

In Tabelle 8 sind die gemittelten Werte und die zugehörigen Standardabweichungen der Kenngrößen für die jeweiligen Probenkörper aufgelistet.

Tabelle 8: Aus der Dreipunktbiegung ermittelte E -Moduln und Biegefestigkeiten in Abhängigkeit von unterschiedlich dimensionierten Probekörpern des auf 50 % Porosität aufgeschäumten Kompositmaterials (4:1).

Probengeometrie			E / MPa	σ_{fM} / MPa
l / mm	b / mm	h / mm		
80	10	4	1013 ± 160	$18,48 \pm 1,32$
80	8	4	960 ± 69	$19,70 \pm 2,30$
80	6	4	1126 ± 68	$23,16 \pm 2,90$

Alle weiteren mechanischen Messungen wurden infolge dieser Ergebnisse an Probenkörper mit einer Breite von 8 mm durchgeführt. Der praktische Nutzen dieser Überlegung ergibt sich neben der Reduzierung des Verbrauchmaterials auch durch die Minimierung der Streuung der Ergebnisse.

Ein weiteres Konzept, welches die Osteokonduktivität des Komposits erhöhen soll, ist die Darstellung offenporiger Schaumstrukturen. Hierzu wird das physikalische Aufschäumen mit dem Porogenverfahren kombiniert. Durch die Verwendung von mikrometergroßen Natriumchloridkristallen (250 -400 μm) als Porogen lassen sich Porositätsgrade von bis zu 70 % einstellen. Höhere Porositätsgrade sind nicht sinnvoll. Einerseits vermindern diese die mechanische Stabilität der Formkörper bis hin zu deren Zerfall. Andererseits verhindert ein immer größer werdender Anteil des Porogens in dem aufzuschäumenden Komposit den Aufschäumprozess beträchtlich (Kapitel 4.3.1.1). In Abbildung 4.70 sind REM-Aufnahmen eines offenporigen Schaums mit einer Porosität von 70 % dargestellt.

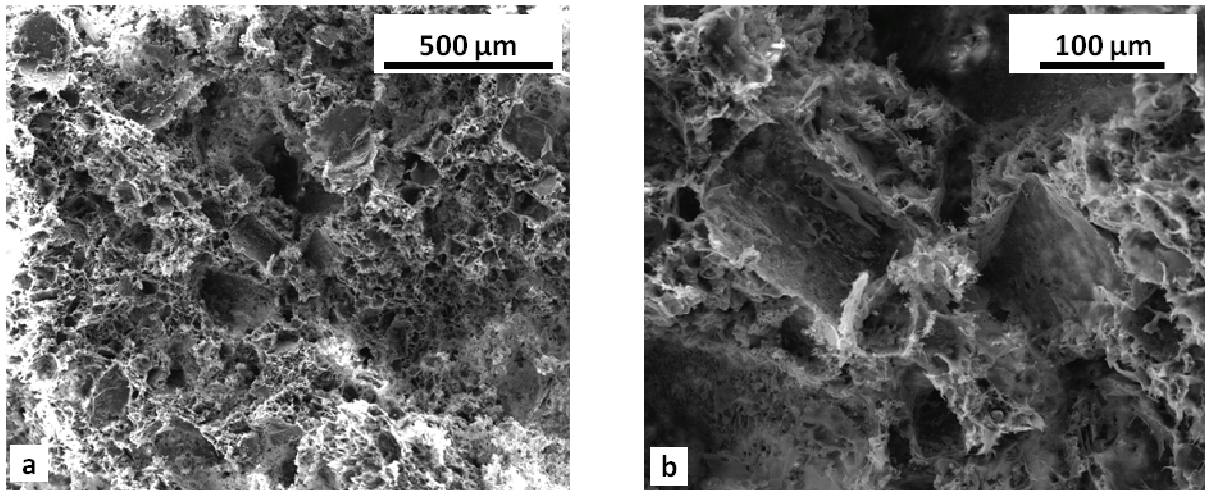


Abbildung 4.70: REM-Aufnahmen vom aufgeschäumten PDLLA/Calcit-Komposit (4:1), das mit einem Zusatz von 50 Vol.-% NaCl auf 40 % Porosität aufgeschäumt wurde. Nach Auswaschen des Salzes resultiert eine Gesamtporosität von 70 %.

Das Schäumungsverfahren selbst führt üblicherweise zu Porengrößen im Bereich von etwa 400 µm. In den gezeigten REM-Aufnahmen ist deutlich zu erkennen, dass der zugrunde liegende Prozess für den Erhalt dieser Porenmorphologie vom beigefügtem Porogen komplett unterdrückt wird (Abbildung 4.70a). In Abbildung 4.70b hingegen sind deutlich die Strukturen der Poren zu erkennen, welche durch das Herauslösen der kubischen Natriumchloridkristalle (250-400 µm) generiert werden.

Für die Bestimmung der mechanischen Eigenschaften des Kompositmaterials in Abhängigkeit verschiedener Porositäten wurden je fünf Proben pro Porosität vermessen. Die gewählten Porositäten betrugen 0 %, 50 % und 70 %. Die Probenkörper mit einer theoretischen Porosität von 0 % wurden durch Heißpressen des reinen Kompositmaterials bei einer Temperatur von 50 °C und einem Druck von 300 bar (etwa 15 kN) hergestellt. Die Probenkörper mit einer Porosität von 50 % entsprechen den geschlossenporigen Schäumen des Standardverfahrens. Die Probenkörper mit einer Porosität von 70 % wurden durch Kombination des physikalischen Aufschäumens mit dem Porogenverfahren hergestellt. Die Ergebnisse der Dreipunktbiegung sind in Abbildung 4.71 dargestellt.

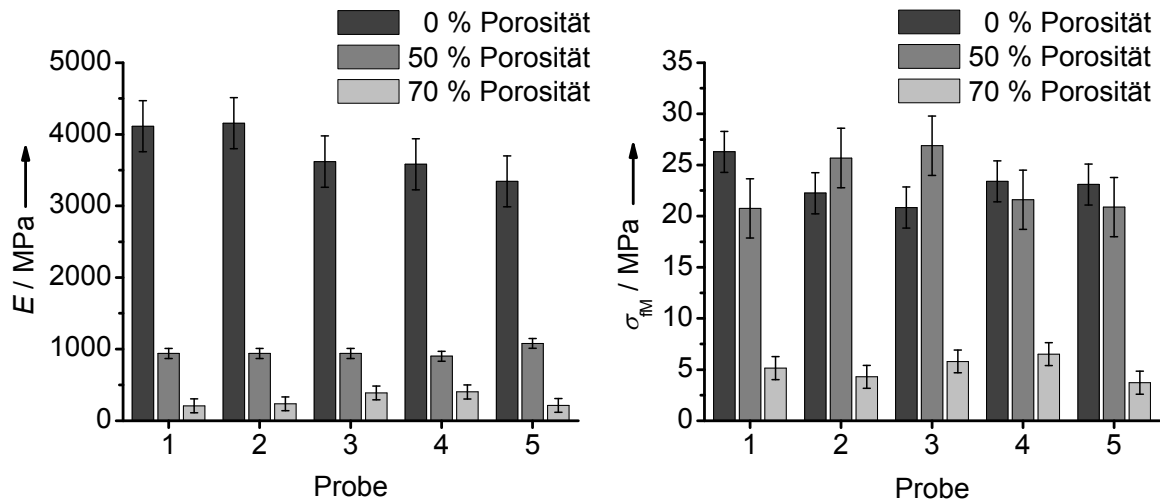


Abbildung 4.71: Nach ISO 178 ermittelte E -Moduln (links) und Biegefestigkeiten (rechts) von jeweils fünf Probenkörpern mit unterschiedlichen Porositäten.

Der E -Modul der heissgepressten, kompakten Probenkörper beträgt etwa 3800 MPa und liegt damit im Größenbereich des E -Modul des reinen Poly(D,L -lactids).^[23,193] Obwohl der E -Modul des kompakten Komposits etwa um den Faktor vier größer ist als der des porösen Materials, liegen die Biegefestigkeiten beider Materialien in etwa im gleichen Größenbereich (20 und 23 MPa). Die Biegefestigkeit des reinen PDLA liegt bei etwa 90 MPa.^[194] Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Aus der Dreipunktbiegung ermittelte E -Moduln und Biegefestigkeiten des Kompositmaterials (PDLA/Calcit 4:1) mit unterschiedlicher Porosität.

Porosität / %	E / MPa	σ_{B} / MPa
0 ^a	3762 ± 356	$23,17 \pm 2,01$
50 ^b	960 ± 69	$19,70 \pm 2,90$
70 ^c	289 ± 97	$5,09 \pm 1,12$

^a heissgepresstes Komposit; ^b aufgeschäumtes Komposit; ^c mit NaCl aufgeschäumtes Komposit nach Auswaschen des NaCl

Während sich der *E*-Modul, und damit die Elastizität des kompakten Komposits, nicht grundlegend von dem des reinen Polymers unterscheidet, führt der zugesetzte Füllstoff (20 Massen-% Calcit in PDLA) zu einer starken Abnahme der Biegefestigkeit des Kompositmaterials (23 MPa) im Vergleich zum reinen Polymer (90 MPa). Der *E*-Modul und die Biegefestigkeit des offenporigen Schaums mit einer Porosität von 70 % sind im Verhältnis zum geschäumten Komposit stark reduziert.

Um zu klären, welchen Einfluss die Porosität und der zugesetzte Füllstoff auf die mechanischen Eigenschaften des aufgeschäumten Komposits haben, wurden im Rahmen dieser Arbeit auch Dreipunkt-Biege-Versuche an aufgeschäumten Probenkörpern (Porosität 50 %) des reinen Poly(*D,L*-lactids) durchgeführt. In diesem Fall konnte kein ersichtlicher Einfluss des Füllstoffs auf die mechanischen Eigenschaften beobachtet werden. Der *E*-Modul des reinen aufgeschäumten PDLA beträgt etwa 980 MPa und die Biegefestigkeit etwa 22 MPa. Für das Komposit mit einer Porosität von 50 % beträgt der *E*-Modul 960 MPa und die Biegefestigkeit 20 MPa. Die mechanischen Eigenschaften des aufgeschäumten Kompositmaterials werden demnach hauptsächlich durch die Porosität des Materials und nicht durch den zugesetzten Füllstoff bestimmt.

An diesem Punkt stellt sich die Frage, inwiefern sich das untersuchte Kompositmaterial hinsichtlich seiner mechanischen Eigenschaften zum Einsatz als Knochenersatzmaterial eignet. In Abbildung 4.72 sind die Bereiche der *E*-Moduln gängiger Biomaterialien und Biomineralien und die ermittelten *E*-Moduln des untersuchten Komposits in Abhängigkeit von der Dichte der entsprechenden Werkstoffe aufgetragen. Von besonderer Bedeutung in diesem Vergleich ist die Einordnung der mechanischen Eigenschaften der porösen Komposite. Im vorgestellten Implantatkonzept dienen diese weniger dem mechanischen Schutz sondern vielmehr dem nachwachsenden Knochengewebe als osteokonduktive Leitschiene. Die poröse Struktur des Kompositmaterials ist hierbei bewusst dem spongiösen Teil des humanen Knochens nachempfunden.

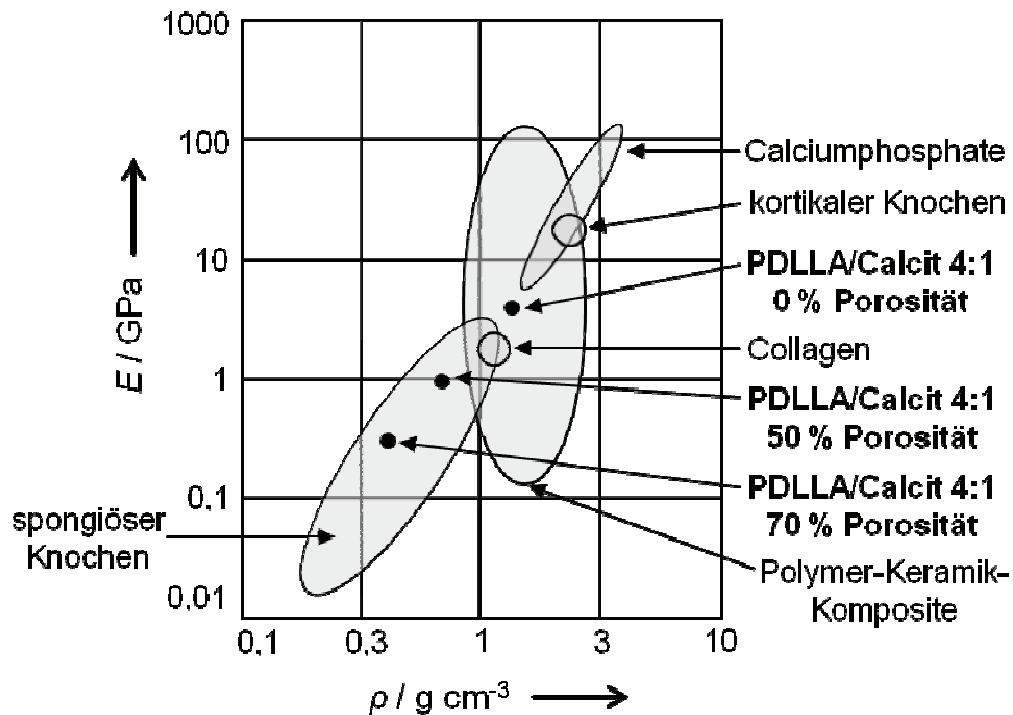


Abbildung 4.72: Vergleich der E -Moduln des unterschiedlich porösen Kompositmaterials (PDLA/Calcit 4:1) mit den E -Moduln von Knochenersatzmaterialien und natürlichem Knochen in Abhängigkeit von der Dichte der Werkstoffe.^[75]

Der Abbildung 4.72 ist zu entnehmen, dass die mechanischen Eigenschaften der porösen Komposite in einem Bereich liegen, der durch den spongiösen Knochen abgedeckt wird. Die gewählte Auftragung zeigt aber auch, dass dieser Bereich mehrere Größenordnungen des E -Modul umfasst. Für die klinische Applikation des porösen Komposits als Knochenersatzmaterial bedeutet dies, dass auch die mechanischen Eigenschaften der zu ersetzenden Knochenpartien bekannt sein sollten. Darüber hinaus wird in Abbildung 4.72 deutlich, dass sich die mechanischen Eigenschaften des Komposits durch die Variation der Porosität auf unterschiedliche medizinische Applikationen abstimmen lassen.

Soll ein biodegradierbares Implantatmaterial über den Verlauf seiner Implantationsdauer beziehungsweise seiner Degradation den mechanischen Anforderungen des Implantationsortes gerecht werden, so sollten auch die mechanischen Eigenschaften des Materials im teilweise degradierten Zustand bekannt sein. Hierzu wurden je fünf Probenkörper des Komposits mit einer Porosität von 50 % unter physiologischen Bedingungen bei 37 °C für je sechs

beziehungsweise acht Wochen in PBS-Lösung inkubiert. Die degradierten Probenkörper wurden im feuchten Zustand über die Dreipunktbiegung vermessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 4.73 dargestellt.

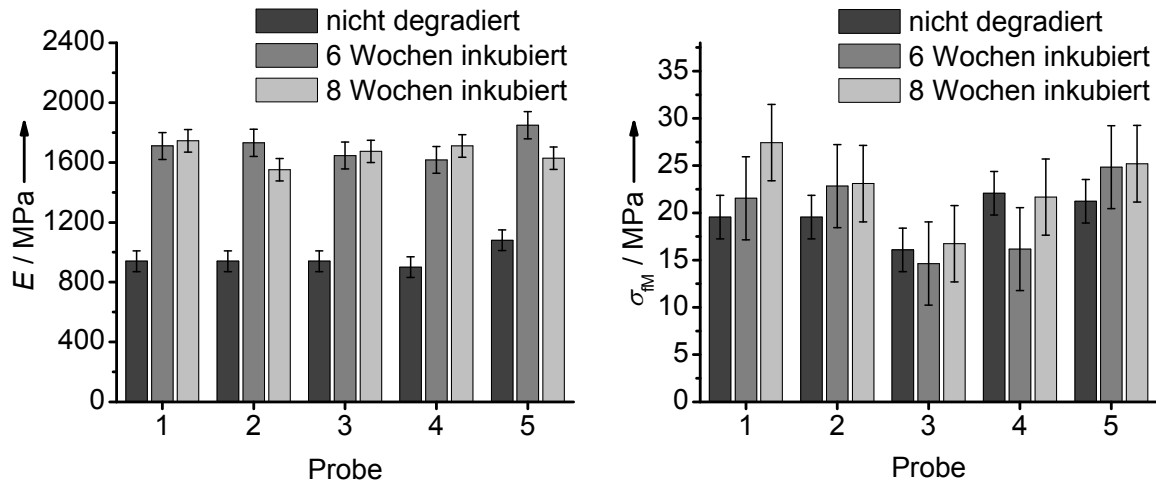


Abbildung 4.73: Nach ISO 178 ermittelte E -Moduln (links) und Biegefestigkeiten (rechts) von jeweils unterschiedlich degradierten Probenkörpern. Die nicht degradierten Proben wurden im trockenen Zustand in der Dreipunktbiegung vermessen. Die degradierten Probenkörper wurden im feuchten Zustand vermessen.

Besonders auffällig ist hier die Erhöhung der E -Moduln des Kompositmaterials im feuchten und degradierten Zustand. Der E -Modul der Probenkörper ist im Gegensatz zum nicht degradierten Material (960 MPa) nach einer Degradationszeit von neun Wochen mit etwa 1711 MPa und nach acht Wochen mit etwa 1662 MPa stark erhöht. Die Biegefestigkeiten unterscheiden sich hingegen kaum voneinander, liegen im Mittel allerdings ebenfalls etwas höher. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 10 gegeben.

Tabelle 10: Aus der Dreipunktbiegung ermittelte E -Moduln und Biegefestigkeiten des Kompositmaterials (PDLLA/Calcit 4:1) nach unterschiedlichen Degradationszeiträumen im Vergleich zum nicht degradierten Komposit (50 % Porosität).

Inkubationsdauer / d	E / MPa	σ_{FM} / MPa
0	960 ± 69	$19,70 \pm 2,90$
42 (6 Wochen)	1711 ± 75	$22,83 \pm 4,40$
56 (8 Wochen)	1662 ± 90	$20,00 \pm 4,04$

Abschließend stellt sich die Frage, wie sich die Erhöhung der mechanischen Kenngrößen erklären lässt. Zu erwarten wäre eigentlich der gegenläufige Effekt. Die Degradation des Polymers sollte prinzipiell zu einer Verminderung der mechanischen Eigenschaften des Kompositmaterials führen. Bei den Probenkörpern ist zu diesem Zeitpunkt der Degradation keine Volumenzunahme zu beobachten. Dementsprechend führt die Wasseraufnahme des Komposits letztlich zu einer Erhöhung der Dichte des Materials. Da die Degradation des Polymers in dem Komposit zu diesem Zeitpunkt allerdings noch vernachlässigbar klein ist, führt dieser Effekt somit zu der beobachteten Erhöhung der mechanischen Kenngrößen zu Beginn der Degradation.

4.5.1.3 Mechanische Kenngrößen der kompakten Schicht des Implantats

Im vorgestellten Konzept des strukturell gradierten Implantats soll die kompakte Schicht des Implantats die Funktion einer Schutzschicht gegen einwirkende mechanische Belastungen übernehmen (Kapitel 4.4.1). Hierzu wurden Kompositmaterialien auf der Basis des teilkristallinen PLLA, des amorphen PDLLA und Carbonat-ACP entwickelt, die durch Heisspressen zu einem kompakten Formkörper verarbeitet werden. Aus fertigungstechnischen Gründen muss die kompakte Schicht des Implantats als gestufter Gradient realisiert werden. Die kompakte Außenschicht besteht (von außen nach innen) aus einer dicken Lage PDLLA/PLLA/ACP im Verhältnis 1:3:4, gefolgt von zwei dünnen Lagen aus PDLLA/PLLA/ACP im Verhältnis 1:1:2 beziehungsweise 3:1:4 und einer abschließenden Lage aus PDLLA/ACP im Verhältnis 1:1. Der vierstufige Gradient ist nötig, um eine mechanisch belastbare Verbindung zwischen der porösen Schicht (PDLLA/Calcit 4:1) und der eigentlichen Schutzschicht (PDLLA/PLLA/ACP 1:3:4) zu erzeugen. Innerhalb der drei dünnen Schichten nimmt der PDLLA-Gehalt von außen nach innen zu, wodurch die Verbindung der einzelnen Schichten ermöglicht wird. Der Massenanteil an Carbonat-ACP in den Kompositen beträgt für jede Materialmischung 50 %.

Um die mechanischen Eigenschaften der kompakten Schicht in Zukunft mathematisch berechnen zu können, wurden je fünf Proben des jeweiligen Komposits über die Dreipunktbiegung charakterisiert. Die Probenkörper der Komposite werden durch Heisspressen der Kompositmaterialien in einer dichtschießenden Pressform hergestellt. Die Grundfläche der Probenkörper mit $80 \text{ mm} \cdot 8 \text{ mm}$ wird hierbei durch die Pressform vorgegeben. Die Höhe (h) der Probenkörper von 4 mm wird durch die Einwaage der verwendeten Komposite bestimmt. Die genauen Einwaagen müssen hierfür in Abhängigkeit von den gewählten Pressbedingungen empirisch ermittelt werden. Da die mechanischen Eigenschaften der Komposite maßgeblich durch die gewählten Pressbedingungen beeinflusst werden (explizit durch die Temperatur, welche die Pyrolyse der Polylactide zur Folge hat), müssen zur Herstellung der Probenkörper identische Pressbedingungen wie zur Fertigung der kompakten Schicht gewählt werden (15 min bei 110°C und 300 bar). Als grobe Näherung für die benötigten Einwaagen zur Herstellung der Probenkörper mit einer Höhe von etwa 4 mm dienen die Einwaagen, die zur Fertigung der kompakten Außenschicht ($h = 3 \text{ mm}$) benötigt werden. Die aus der Dreipunktbiegung ermittelten E -Moduln und Biegefestigkeiten sind in Abbildung 4.74 dargestellt.

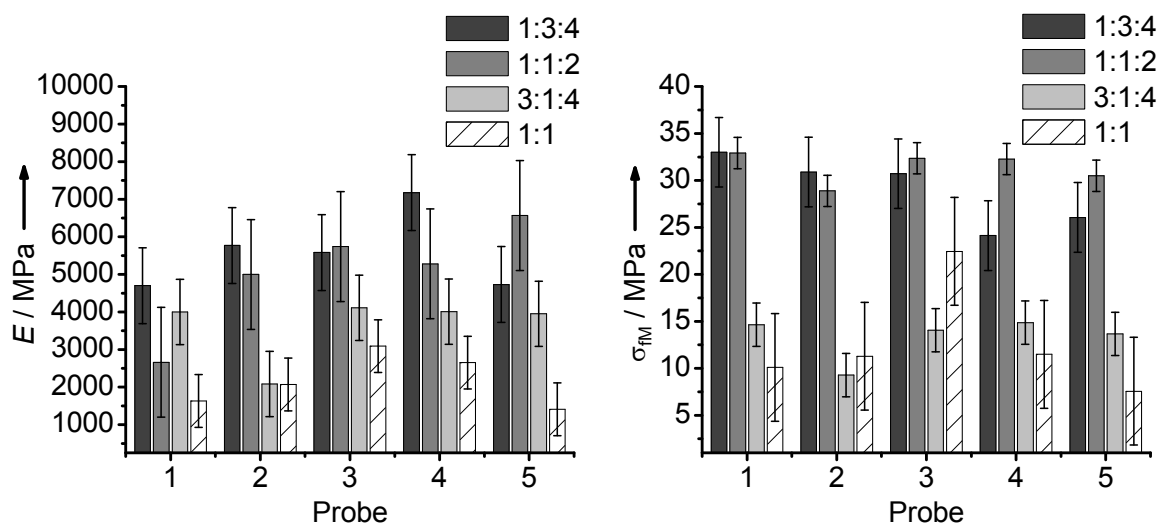


Abbildung 4.74: Nach ISO 178 ermittelte E -Moduln (links) und Biegefestigkeiten (rechts) der Kompositmaterialien der kompakten Schicht des Schädelimplantats.

Auffällig ist die insgesamt relativ große Streuung der Messwerte. Diese lässt sich durch eine Varianz der resultierenden Höhen der Probenkörper erklären. Trotz identischer Einwaagen und Pressbedingungen wird hier keine einheitliche Höhe der Probenkörper von 4 mm erreicht. Das verwendete Presswerkzeug kann nicht als hundertprozentig dichtschießend betrachtet werden. In einigen Fällen fließt ein Teil des erweichten Materials am Stempel der Pressform vorbei. Hierdurch entstehen schließlich Pressfahnen, die einerseits vom Probenkörper abgeschnitten werden und andererseits zu einem Verlust der angestrebten Höhe der Probenkörper führen. Im Durchschnitt liegen die Höhen der kompakten Probekörper in einem Bereich zwischen 3,8 mm und 4 mm. Eine quantitative Auswertung der ermittelten Daten gemäß der vorliegenden ISO-Norm 178 ist also nicht möglich, konnte aber in Anbetracht der insgesamt eher inhomogenen Kompositmaterialien auch nicht der Anspruch dieser Untersuchung sein. Qualitativ wird die Abhängigkeit der mechanischen Kenngrößen vom PLLA-Gehalt der Komposite allerdings durchaus deutlich. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Versuche zur Ermittlung der mechanischen Eigenschaften der Komposite ist in Tabelle 11 gegeben.

Tabelle 11: Aus der Dreipunktbiegung ermittelte E -Moduln und Biegefestigkeiten der PDLLA/PLLA/Carbonat-ACP-Komposite der kompakten Schicht des Implantats.

PDLLA/PLLA/Carbonat-ACP	E / MPa	σ_{FM} / MPa
1:3:4	5591 ± 1010	$28,96 \pm 3,71$
1:1:2	5050 ± 1462	$31,39 \pm 1,67$
3:1:4	3630 ± 868	$13,30 \pm 2,30$
1:0:1	2171 ± 701	$12,59 \pm 5,73$

Der Wert für den E -Modul nimmt mit einem größer werdenden Anteil an PLLA im Komposit erwartungsgemäß zu. Die Bruchfestigkeiten der Komposite zeigen hingegen keinen eindeutigen Trend, sind aber für die beiden Komposite mit hohem PLLA-Anteil um etwa den Faktor zwei größer.

Experimenteller Teil

Herstellung der Kompositmaterialien. Die Synthesevorschrift zur Herstellung der Kompositmaterialien findet sich im experimentellen Teil von Kapitel 4.4.1.

Herstellung der porösen Probenkörper für die Dreipunktbiegung. Die porösen Formkörper mit einer Porosität von 50 % werden durch physikalisches Aufschäumen des PDLA/Calcit 4:1 Komposits mit überkritischem Kohlenstoffdioxid hergestellt (experimenteller Teil in Kapitel 4.4.1). Die porösen Formkörper mit einer Porosität von 70 % werden durch Kombination des physikalischen Aufschäumens mit dem Porogenverfahren hergestellt (experimenteller Teil 4.3.1.1). Es werden quaderförmige Probenkörper von drei unterschiedlichen Ausmaßen hergestellt. Neben den bevorzugten Probenkörpern mit 80 mm · 10 mm · 4 mm, werden auch Probenkörper mit einer Breite von 8 mm beziehungsweise 6 mm hergestellt. Hierzu werden die Teflon-Hohlformen entsprechend dimensioniert.

Herstellung der kompakten Probenkörper für die Dreipunktbiegung. Die Probenkörper werden durch Heisspressen der Kompositmaterialien in dichtschießenden Presswerkzeugen aus Edelstahl gefertigt. Die Grundfläche der Probenkörper beträgt 80 mm · 8 mm. Die Höhe der Probenkörper von etwa 4 mm wird durch die Materialeinwaage an Komposit eingestellt. Eine Einwaage von 3,4 g pro Komposit führt unter den gewählten Pressbedingungen zu Probenkörpern mit einer Höhe von 3,8-4,0 mm. Die PDLA/PLA/Carbonat-ACP-Komposite werden bei Raumtemperatur über 15 min mit einem Druck von 300 bar (20 kN) vorverdichtet und anschließend bei 110 °C heissgepresst. Das PDLA/Carbonat-ACP-Komposit wird aufgrund der Glasübergangstemperatur ($T_G = 60$ °C) des PDLA bei 50 °C gepresst.

Dreipunktbiegung. Die Dreipunktbiegeversuche zur Ermittlung der mechanischen Kenngrößen der untersuchten Kompositmaterialien werden in Anlehnung an die ISO-Norm 178 durchgeführt. Ermittelt werden der *E*-Modul und die Biegefestigkeit der Kompositmaterialien.

4.5.1.4 Zusammenfassung

Ist ein Biomaterial für den Einsatz als Knochenersatzmaterial vorgesehen, so ist die Kenntnis der mechanischen Eigenschaften des Werkstoffes unerlässlich. In Abhängigkeit vom Implantationsort wird ein Knochenersatzmaterial unterschiedlich großen mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt und muss diesen gerecht werden. Eine ausreichende Festigkeit des Biomaterials ist daher eine wichtige Voraussetzung für seinen Einsatz als Knochenersatzimplantat. Neben der Festigkeit der Werkstoffe ist aber vor allem deren Elastizitätsmodul von besonderer Bedeutung für die passende Dimensionierung der Implantate. Die verwendeten Implantatmaterialien sollten einen möglichst knochenähnlichen E -Modul aufweisen. Aufgrund der heterogenen und anisotropen Beschaffenheit des Knochens ist dessen E -Modul nur schwer zu bestimmen. Typische Werte liegen hier im Bereich von 5-15 GPa.^[195,196] Je nach klinischer Applikation ist es allerdings notwendig, genau zwischen den verschiedenen Bereichen des Knochens zu unterscheiden. So liegt der E -Modul für den kompakten Knochen (*corticalis*) im Bereich von 7-30 GPa, wohingegen der E -Modul für spongiösen Knochen (*spongiosa*) deutlich geringere Werte bis hinunter zu etwa 0,05 GPa aufweist.^[197] Hat ein Implantat einen deutlich kleineren E -Modul als das umgebende Knochenmaterial, so kann es dieses bei der Kompensation einer einwirkenden Kraft nicht hinreichend unterstützen. Ist der E -Modul des Implantats im Gegensatz zum umgebenden Knochenmaterial allerdings stark erhöht, so führt dies zu einem degenerativen Knochenabbau. Dieser als *stress shielding* bekannte Effekt resultiert aus einer unverhältnismäßig großen Kompensation der einwirkenden Kraft durch das Implantat. Hierdurch wird der Knochen in bestimmten Bereichen zu wenig belastet und bildet sich langsam zurück.^[198]

In diesem Teil der Arbeit wurde zunächst die mechanische Belastbarkeit der individuell strukturierbaren Implantate in Abhängigkeit von ihrem Degradationsverhalten untersucht. Es zeigt sich, dass die Implantate im

trockenen Zustand, also zu Beginn ihrer klinischen Applikation, den natürlichen Schädelknochen hinsichtlich seiner mechanischen Belastbarkeit adäquat ersetzen. Bereits nach einer Degradationszeit von etwa 60 Tagen könnte das Implantat einen Sturz des erwachsenen Menschen aus Standhöhe vermutlich nicht mehr kompensieren und in der Folge des Sturzes brechen.^[192] Wir können allerdings auch davon ausgehen, dass ein Patient nach einer solchen medizinischen Applikation jegliche Aktivität, die zu einem solchen Sturz (oder einem sich ähnlich auswirkendem Schlag) führen könnte vermieden. Hinzu kommt, dass die Implantate im Tierversuch bereits nach einer dreimonatigen Implantationsdauer von neugebildetem Knochengewebe durchwachsen werden.^[1] Die mechanische Belastbarkeit der Implantate sollte sich also in Folge der Degradation nicht ausschließlich verringern, sondern durch das einwachsende Knochengewebe ebenso wieder erhöht werden.

Abschließend wurden in diesem Kapitel die mechanischen Eigenschaften der einzelnen Kompositmaterialien des strukturell gradierten Schädelimplantats charakterisiert. Die ermittelten *E*-Moduln und Biegefestigkeiten der Materialien sollen in Zukunft dazu beitragen, die mechanischen Eigenschaften vergleichbar strukturierter Implantate mit numerischen Methoden der Mathematik zu berechnen. Im Grunde zeigen die ermittelten Werte aber bereits, dass das Konzept des strukturell gradierten Implantats bezüglich seiner mechanischen Auslegung den gestellten Anforderungen gerecht wird. Der *E*-Modul des Kompositmaterials der kompakten Schicht (PDLLA/PLLA/ACP 1:3:4) liegt mit einem Wert von 5591 MPa in etwa im unteren Größenbereich der *E*-Moduln von kompakten Knochen.^[197] Der *E*-Modul des porösen Kompositmaterials (PDLLA/Calcit 4:1) des Implantats liegt mit einem Wert von etwa 960 MPa in einem Größenbereich, der durch die *E*-Moduln des spongiösen Knochens abgedeckt wird.^[75]

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit lässt sich vor einem biomaterialwissenschaftlichen Hintergrund in zwei Themengebiete unterteilen. Eine Zusammenstellung der Thematik wurde zu Beginn dieser Arbeit gegeben (Kapitel 1).

In Kapitel 4.1.1.1 wurde eine makroporöse Polyglycolidmatrix als strukturdirigierende Komponente für die templatgesteuerte Synthese von submikrometergroßen Silberpartikeln verwendet. Sowohl die nasschemische als auch die photochemische Reduktion von Silberionen innerhalb dieser Matrix führt zu porösen Strukturen aus dreidimensional miteinander vernetzten Partikeln. Neben der dreidimensionalen Vernetzung wird auch die maximal zu erwartende Partikelgröße im Vorfeld durch die Porenmorphologie der Matrix begrenzt. Die durchschnittlichen Größen der Primärpartikel liegen im Bereich von etwa 200-300 nm. Im Gegensatz zu den meisten nasschemischen Methoden zur Darstellung von Silbernanopartikeln werden hier unfunktionalisierte Partikel erhalten. Aufgrund ihrer bakteriziden Eigenschaften werden Silber und Silbernanopartikel für antimikrobielle Beschichtung von Implantaten eingesetzt. Aus zwei Gründen würde sich eine solche Beschichtung auf der Basis der hier dargestellten Systeme anbieten. Erstens ermöglicht die dreidimensionale poröse Struktur das Einwachsen von Knochenzellen. Zweitens sind die unfunktionalisierten Partikel infolge der gewählten Syntheseroute toxikologisch unbedenklich.

Die Versuche zur Darstellung von submikrometergroßen und nanoskopischen Alkalimetallhalogeniden lassen sich wiederum in zwei verschiedenen Systeme einteilen. Zum einen handelt es sich hierbei um die Festkörperpolymerisation der Alkalimetall-2-halogenpropionate (Kapitel 4.1.2) und zum anderen um organische Kupplungsreaktionen (Kapitel 4.2). In beiden Systemen werden im Reaktionsverlauf unter Eliminierung von Alkalimetallkationen und Chloridionen Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen geknüpft.

Hier wurde schließlich der Fragestellung nachgegangen, ob derartige Reaktionen die Darstellung von nanoskopischen Alkalimetallhalogeniden ermöglichen. Hierzu wurden die gebildeten Salze dieser Reaktionen von den organischen Reaktionsprodukten isoliert und bezüglich Kristallgröße, Größenverteilung und Morphologie charakterisiert.

Für die Festkörperpolymerisationen der Alkalimetall-2-halogenpropionate konnte gezeigt werden, dass die Reaktionen zu polydispersen Systemen aus Natrium- und Kaliumchloridkristallen mit Partikelgrößen im Bereich von 200-1000 nm führen. Durch fraktionierende Zentrifugation der Kristalle in Dichlormethan lassen sich stabile monodisperse Suspensionen erzeugen. Die Partikelgrößen in diesen Suspensionen liegen im Bereich von etwa 150-350 nm. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein Agglomerieren der Kristalle in Suspension durch eine adsorbierte organische Schicht aus niedermolekularen Polykondensationsprodukten verhindert wird.

Als Grundlage für die Untersuchungen zur Synthese des nanoskopischen Natriumchlorids durch organische Kupplungsreaktionen, diente eine Reaktion für die vor über 100 Jahren die Entstehung von kolloidalem Natriumchlorid postuliert wurde.^[148] Es handelt sich hierbei um die Reaktion des Natriumdiethylmalonats mit Phenacylchlorid. Der kolloidale Charakter des eliminierten Salzes dieser Reaktion wurde in dieser Arbeit erstmals durch Analysemethoden der modernen Kolloidchemie bestätigt. Darüber hinaus wurde eine Syntheseroute zur Darstellung von Natriumchloridkristallen mit Partikelgrößen im Bereich von 200 nm entwickelt.^[165] Auch in diesem Fall sind die Kristalle von einer organischen Verbindung umgeben, die ein Agglomerieren der Partikel verhindert. Systematische Untersuchungen der betreffenden Reaktion und der Vergleich mit anderen Kupplungsreaktionen lassen vermuten, dass es sich bei dieser Komponente um ein Derivat des Malonsäurediethylesters handelt.

In beiden Fällen zeichnen sich die beschriebenen Untersuchungen insbesondere dadurch aus, dass in der Literatur derzeit keine vergleichbaren Verfahren zur Darstellung von submikrometergroßen Alkalimetallhalogeniden existieren. Die Motivation zur Darstellung dieser Partikel ergab sich aus der Überlegung diese als wasserlösliche Porogene zum Aufbau poröser Strukturen zu nutzen. In Kapitel 4.3 dieser Arbeit wurde gezeigt wie sich unter Verwendung der submikrometergroßen Natriumchloridkristalle hierarchisch poröse Strukturen in einem biodegradierbaren Knochenersatzmaterial erzeugen lassen. Hierzu wird die Methode des physikalischen Aufschäumens von Polymeren mit dem Porogenverfahren kombiniert. Das Aufschäumverfahren führt zu einer geschlossenen Porosität mit Porengrößen im Bereich von 200-500 μm . Die Entfernung des Porogens führt hingegen zu Makroporen im Größenbereich von 200-1000 nm. Es resultiert eine offenporige, hierarchische Porosität, in der die großen Poren durch die kleinen Poren interkonnektierend verbunden sind.

Im den abschließenden Kapiteln 4.4 und 4.5 wurde das Konzept eines bioresorbierbaren Schädelimplantats zur regenerativen Knochenrekonstruktion vorgestellt. Im Vordergrund dieser Arbeit stand hierbei die Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften des Implantats. Hierzu wurde die mechanische Belastbarkeit der Implantate in Abhängigkeit von ihrem *in vitro*-Degradationsverhalten (Kapitel 4.4.1.1) qualitativ in Biegebruch-Experimenten bestimmt (Kapitel 4.5.1.1). Insgesamt besitzt das Implantat einen strukturiert gradierten Aufbau aus fünf Schichten, die sich in der Zusammensetzung und der Porosität unterscheiden. Um die mechanischen Eigenschaften des betreffenden Implantats oder vergleichbar strukturierten Implantaten mit numerischen Methoden berechnen zu können, wurden abschließend die *E*-Moduln und die Biegefestigkeiten der Kompositmaterialien über die Dreipunktbiegung bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die ermittelten Kenngrößen in Bereichen liegen, die für bioresorbierbare, polymerbasierte Kompositmaterialien üblich sind.^[199]

6 Literaturverzeichnis

- [1] H. Eufinger, C. Rasche, J. Lehm Brock, M. Wehmöller, S. Weihe, I. Schmitz, C. Schiller, M. Epple, *Biomaterials*, **28**, (2007), 475.
- [2] M. Epple, M. Wehmöller, H. Eufinger, *Nova Acta Leopold.*, **NF 94, Nr. 348**, (2007), 39.
- [3] S. Weihe, H. Eufinger, M. Wehmöller, C. Rasche, C. Schiller, M. Epple, *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*, **35**, (2004), 224.
- [4] H.-D. Dörfler, *Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme*, Springer, Berlin, (2002).
- [5] D. H. Everett, *Grundzüge der Kolloidwissenschaft*, Steinkopf Verlag, Darmstadt, (1992).
- [6] M. Ulbricht, *Polymer*, **47**, (2006), 2217.
- [7] E. Chevalier, D. Chulia, C. Pouget, M. Viana, *J. Pharm. Sci.*, **97**, (2008), 1135.
- [8] Q. Li, M. Retsch, J. J. Wang, W. G. Knoll, U. Jonas, in *Templates in Chemistry III, Porous Networks Through Colloidal Templates*, **287**, Springer-Verlag Berlin, Berlin, (2009), 135.
- [9] D. C. Dunand, *Adv. Eng. Mater.*, **6**, (2004), 369.
- [10] C. Korner, R. F. Singer, *Adv. Eng. Mater.*, **2**, (2000), 159.
- [11] P. Z. Qiao, M. J. Yang, F. Bobaru, *J. Aerospace. Eng.*, **21**, (2008), 235.
- [12] J. Aizenberg, J. C. Weaver, M. S. Thanawala, V. C. Sundar, D. E. Morse, P. Fratzl, *Science*, **309**, (2005), 275.
- [13] J. D. Currey, *Science*, **309**, (2005), 253.
- [14] H. Ehrlich, S. Heinemann, C. Heinemann, P. Simon, V. V. Bazhenov, N. P. Shapkin, R. Born, K. R. Tabachnick, T. Hanke, H. Worch, *Journal of Nanomaterials*, **vol. 2008**, (2008), Article ID 62383.
- [15] H. Ehrlich, D. Janussen, P. Simon, V. V. Bazhenov, N. P. Shapkin, C. Erler, M. Mertig, R. Born, S. Heinemann, T. Hanke, H. Worch, J. N. Vournakis, *Journal of Nanomaterials*, **vol. 2008**, (2008), Article ID 670235.
- [16] H. Ehrlich, M. Krautter, T. Hanke, P. Simon, C. Knieb, S. Heinemann, H. Worch, *J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol.*, **308B**, (2007), 473.
- [17] H. Ehrlich, M. Maldonado, K. D. Spindler, C. Eckert, T. Hanke, R. Born, C. Goebel, P. Simon, S. Heinemann, H. Worch, *J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol.*, **308B**, (2007), 347.
- [18] D. Green, D. Howard, X. Yang, M. Kelly, R. O. C. Oreffo, *Tissue Eng.*, **9**, (2003), 1159.
- [19] S. Heinemann, H. Ehrlich, T. Douglas, C. Heinemann, H. Worch, W. Schatton, T. Hanke, *Biomacromolecules*, **8**, (2007), 3452.
- [20] W. E. G. Muller, X. H. Wang, F. Z. Cui, K. P. Jochum, W. Tremel, J. Bill, H. C. Schroder, F. Natalio, U. Schlossmacher, M. Wiens, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **83**, (2009), 397.

- [21] C. Muzzarelli, R. A. A. Muzzarelli, *J. Inorg. Biochem.*, **92**, (2002), 89.
- [22] S. M. Oliveira, I. F. Amaral, M. A. Barbosa, C. C. Teixeira, *Tissue Eng. Part A*, **15**, (2009), 625.
- [23] A. Lendlein, *Chem. unserer Zeit*, **33**, (1999), 279.
- [24] Y. H. An, S. K. Woolf, R. J. Friedman, *Biomaterials*, **21**, (2000), 2635.
- [25] O. Herzberg, M. Epple, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2001), 1395.
- [26] M. Epple, O. Herzberg, *J. Mater. Chem.*, **7**, (1997), 1037.
- [27] M. Epple, O. Herzberg, *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomat.*, **43**, (1998), 83.
- [28] K. Schwarz, M. Epple, *Macromol. Rapid Commun.*, **19**, (1998), 613.
- [29] F. Peters, M. Epple, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (2001), 3585.
- [30] D. Tadic, M. Epple, *Biomed. Technik*, (2001), 224.
- [31] W. Linhart, F. Peters, W. Lehmann, A. F. Schilling, K. Schwarz, M. Amling, J. M. Rueger, M. Epple, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54**, (2001), 162.
- [32] C. Schiller, M. Epple, *Biomaterials*, **24**, (2003), 2037.
- [33] C. Schiller, M. Siedler, F. Peters, M. Epple, *Ceramic Trans.*, **114**, (2001), 97.
- [34] S. Weihe, M. Wehmöller, C. Schiller, C. Rasche, H. Eufinger, M. Epple, *Biomed. Technik*, (2001), 204.
- [35] S. Weihe, M. Wehmöller, C. Schiller, C. Rasche, H. Eufinger, M. Epple, *Biomed. Technik*, (2001), 214.
- [36] S. Weihe, M. Wehmöller, A. Tschakaloff, R. von Oepen, C. Schiller, M. Epple, H. Eufinger, *Mund Kiefer Gesichtschir.*, **5**, (2001), 299.
- [37] M. Epple, C. Schiller, C. Rasche, M. Wehmöller, H. Eufinger, S. Weihe, *Eur. J. Trauma*, **28**, (2002), 134.
- [38] C. Schiller, C. Rasche, M. Wehmöller, F. Beckmann, H. Eufinger, M. Epple, S. Weihe, *Biomaterials*, **25**, (2004), 1239.
- [39] D. E. Koppel, *J. Chem. Phys.*, **57**, (1972), 4814.
- [40] G. B. Sukhorukov, E. Donath, H. Lichtenfeld, E. Knippel, M. Knippel, A. Budde, H. Möhwald, *Coll. Surf. A.*, **137**, (1998), 253.
- [41] J. E. Martini, N. P. Suh, F. A. Waldmann, *Micocellular Closed Cell Foams and their Method of Manufacture*, US Patent, US 4473665, (1984).
- [42] V. Kumar, *Cell. Polym.*, **12**, (1993), 207.
- [43] V. Kumar, J. E. Weller, *Int. Polym. Proc.*, **8**, (1993), 73.
- [44] D. J. Mooney, D. F. Baldwin, N. P. Suh, L. P. Vacanti, R. Langer, *Biomaterials*, **17**, (1996), 1417.
- [45] A. Tschakaloff, R. von Oepen, S. Seibt, M. Vieting, W. Michaeli, *Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichtschir.*, **20**, (1996), 47.
- [46] R. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **102**, (1857), 1.
- [47] K. Schwarz, M. Epple, *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, (1999), 2221.
- [48] H. Morawetz, I. D. Rubin, *J. Polym. Sci.*, **57**, (1962), 669.

- [49] S. Z. Jakabhazy, H. Morawetz, N. Morosoff, *J. Polym. Sci. C*, **4**, (1963), 805.
- [50] H. Morawetz, in *Physics and chemistry of the organic solid state, Thermal reactions of organic solids*, Interscience, New York, (1963), 287.
- [51] G. M. J. Schmidt, M. D. Cohen, *J. Chem. Soc.*, (1964), 1996.
- [52] H. Morawetz, *Science*, **152**, (1966), 705.
- [53] N. B. Singh, R. J. Singh, N. P. Singh, *Tetrahedron*, **50**, (1994), 6441.
- [54] F. Toda, *Synlett.*, **5**, (1993), 303.
- [55] M. Eppele, H. Kirschnick, *Chem. Ber.*, **129**, (1996), 1123.
- [56] M. Eppele, H. Kirschnick, J. M. Thomas, *J. Therm. Anal.*, **47**, (1996), 331.
- [57] M. Eppele, L. Tröger, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1996), 11.
- [58] L. Elizabé, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, M. Tremayne, M. Eppele, J. M. Thomas, *J. Phys. Chem. B*, **101**, (1997), 8827.
- [59] M. Eppele, O. Herzberg, *J. Mater. Chem.*, **7**, (1997), 1037.
- [60] M. Eppele, H. Kirschnick, *Liebigs Ann. Chemie*, (1997), 81.
- [61] M. Eppele, H. Kirschnick, *Chem. Ber.*, **130**, (1997), 291.
- [62] M. Eppele, G. Sankar, J. M. Thomas, *Chem. Mater.*, **9**, (1997), 3127.
- [63] O. Herzberg, M. Eppele, *J. Therm. Anal. Cal.*, **57**, (1999), 151.
- [64] A. E. Aliev, L. Elizabé, B. M. Kariuki, H. Kirschnick, J. M. Thomas, M. Eppele, K. D. M. Harris, *Chem. Eur. J.*, **6**, (2000), 1120.
- [65] C. A. Bischoff, P. Walden, *Liebigs Ann. Chem.*, **279**, (1894), 45.
- [66] A. Kovalchuk, W. Fischer, M. Eppele, *Macromol. Biosci.*, **5**, (2005), 289.
- [67] V. V. Boldyrev, *React. Solids*, **8**, (1990), 231.
- [68] G. R. Desiraju, *Organic solid state chemistry*, Elsevier, Amsterdam, (1987).
- [69] T. L. Wade, J. E. Wegrowe, *Eur. Phys. J. Appl. Phys.*, **29**, (2005), 3.
- [70] C. R. Martin, *Science*, **266**, (1994), 1961.
- [71] H. Ralf, V. Fritz, *Angew. Chem.*, **106**, (1994), 389.
- [72] D. Bruhwiler, G. Calzaferri, *Microporous Mesoporous Mat.*, **72**, (2004), 1.
- [73] P. P. Edwards, P. A. Anderson, J. M. Thomas, *Acc. Chem. Res.*, **29**, (1996), 23.
- [74] W. M. H. Sachtler, *Acc. Chem. Res.*, **26**, (2002), 383.
- [75] M. Eppele, *Biomaterialien und Biomineralisation. Eine Einführung für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure*, Teubner, Wiesbaden, (2003).
- [76] B. R. Heywood, S. Mann, *Adv. Mater.*, **6**, (1994), 9.
- [77] R. Kniep, S. Busch, *Angew. Chem.*, **108**, (1996), 2788.
- [78] K. Schwarz, M. Eppele, *Chem. Eur. J.*, **4**, (1998), 1898.
- [79] C. Greulich, S. Kittler, M. Eppele, G. Muhr, M. Koller, *Langenbecks Arch Surg*, **394**, (2009), 495.
- [80] S. Kittler, C. Greulich, M. Koller, M. Eppele, *Materialwiss. Werkstofftech.*, **40**, (2009), 258.

- [81] L. S. Nair, C. T. Laurencin, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **3**, (2007), 301.
- [82] J. S. Yoon, H. W. Jung, M. N. Kim, E. S. Park, *J. Appl. Polym. Sci.*, **77**, (2000), 1716.
- [83] C. Nakafuku, H. Yoshimura, *Polymer*, **45**, (2004), 3583.
- [84] T. Annen, M. Epple, *Thermochim. Acta*, **473**, (2008), 19.
- [85] C. A. Bischoff, P. Walden, *Liebigs Ann. Chem.*, **279**, (1894), 71.
- [86] A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, deGruyter, Berlin, (1995).
- [87] A. Benrath, *Lehrbuch der Photochemie*, Xlibris Corporation, (2008).
- [88] J. F. Hamilton, *Adv. Phys.*, **37**, (1988), 359.
- [89] X. Chen, H. J. Schluesener, *Toxicol. Lett.*, **176**, (2008), 1.
- [90] D. R. Monteiro, L. F. Gorup, A. S. Takamiya, A. C. Ruvollo, E. R. de Camargo, D. B. Barbosa, *Int. J. Antimicrob. Agents* **34**, (2009), 103.
- [91] N. Silvestry-Rodriguez, E. E. Sicairos-Ruelas, C. P. Gerba, K. R. Bright, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, **191**, (2007), 23.
- [92] C. Chen, L. Wang, G. Jiang, Q. Yang, J. Wang, H. Yu, T. Chen, C. Wang, X. Chen, *Nanotechnology*, **17**, (2006), 466.
- [93] B. Wiley, Y. Sun, B. Mayers, Y. Xia, *Chem. Eur. J.*, **11**, (2005), 454.
- [94] B. Wiley, Y. Xiong, Z.-Y. Li, Y. Yin, Y. Xia, *Nano Lett.*, **6**, (2006), 765.
- [95] Y. He, W. F. Wu, G. W. Lu, G. Q. Shi, *Mater. Chem. Phys.*, **98**, (2006), 178.
- [96] M. Singh, I. Sinha, R. K. Mandal, *Mater. Lett.*, **63**, (2009), 425.
- [97] S. D. Solomon, M. Bahadory, A. V. Jeyarajasingam, S. A. Rutkowsky, C. Boritz, *J. Chem. Educ.*, **84**, (2007), 322.
- [98] N. Shirtcliffe, U. Nickel, S. Schneider, *J. Colloid Interface Sci.*, **211**, (1999), 122.
- [99] P. C. Lee, D. Meisel, *J. Phys. Chem.*, **86**, (1982), 3391.
- [100] Z. Gryczynski, J. Lukomska, J. R. Lakowicz, E. G. Matveeva, I. Gryczynski, *Chem. Phys. Lett.*, **421**, (2006), 189.
- [101] X. Y. Dong, X. H. Ji, H. L. Wu, L. L. Zhao, J. Li, W. S. Yang, *J. Phys. Chem. C*, **113**, (2009), 6573.
- [102] T. Deckert-Gaudig, F. Erver, V. Deckert, *Langmuir*, **25**, (2009), 6032.
- [103] G. Schmid, *Chem. Rev.*, **92**, (1992), 1709.
- [104] A. Henglein, M. Giersig, *J. Phys. Chem. B*, **103**, (1999), 9533.
- [105] Z. Zhang, B. Zhao, L. Hu, *J. Solid State Chem.*, **121**, (1995), 105.
- [106] Y. Sun, Y. Yin, B. T. Mayers, T. Herricks, Y. Xia, *Chem. Mater.*, **14**, (2002), 4736.
- [107] Y. Gao, P. Jiang, L. Song, L. Liu, X. Yan, Z. Zhou, D. Liu, J. Wang, H. Yuan, Z. Zhang, X. Zhao, X. Dou, W. Zhou, G. Wang, S. Xie, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, (2005), 1061.
- [108] C. Ducamp-Sanguesa, R. Herrera-Urbina, M. Figlarz, *J. Solid State Chem.*, **100**, (1992), 272.
- [109] D. Yu, V. Wing-Wah Yam, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, (2004), 13200.

- [110] S. H. Im, Y. T. Lee, B. Wiley, Y. Xia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, (2005), 2154.
- [111] A. R. Siekkinen, J. M. McLellan, J. Y. Chen, Y. N. Xia, *Chem. Phys. Lett.*, **432**, (2006), 491.
- [112] G. S. Métraux, C. A. Mirkin, *Adv. Mater.*, **17**, (2005), 412.
- [113] V. Bastys, I. Pastoriza-Santos, B. Rodríguez-González, R. Vaisnoras, L. M. Liz-Marzán, *Adv. Funct. Mater.*, **16**, (2006), 766.
- [114] C. Ni, P. A. Hassan, E. W. Kaler, *Langmuir*, **21**, (2005), 3334.
- [115] N. R. Jana, L. Gearheart, C. J. Murphy, *Chem. Commun.*, **7**, (2001), 617.
- [116] C. J. Murphy, T. K. Sau, A. M. Gole, C. J. Orendorff, J. Gao, L. Gou, S. E. Hunyadi, T. Li, *J. Phys. Chem. B*, **109**, (2005), 13857.
- [117] Y. Sun, Y. Xia, *Adv. Mater.*, **14**, (2002), 833.
- [118] Y. Ding, Z. L. Wang, *J. Phys. Chem. B*, **108**, (2004), 12280.
- [119] O. Weichold, S. C. Hsu, M. Moller, *J. Mater. Chem.*, **16**, (2006), 4475.
- [120] E. Hao, K. L. Kelly, J. T. Hupp, G. C. Schatz, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, (2002), 15182.
- [121] S. Chen, Z. Fan, D. L. Carroll, *J. Phys. Chem. B*, **106**, (2002), 10777.
- [122] D. Mitrakos, J. Jokiniemi, U. Backman, C. Housiadas, *J. Nanopart. Res.*, **10**, (2008), 153.
- [123] U. Backman, J. K. Jokiniemi, A. Auvinen, K. E. J. Lehtinen, *J. Nanopart. Res.*, **4**, (2002), 325.
- [124] H. H. Huang, X. P. Ni, G. L. Loy, C. H. Chew, K. L. Tan, F. C. Loh, J. F. Deng, G. Q. Xu, *Langmuir*, **12**, (1996), 909.
- [125] C. Schiller, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, (2003).
- [126] M. Siedler, Dissertation, Universität Hamburg, (2001).
- [127] M. Siedler, S. J. Kitchin, K. D. M. Harris, A. L. C. Lagoa, H. P. Diogo, M. E. M. da Piedade, M. Eppele, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (2001), 3140.
- [128] W. E. Brown, D. Dollimore, A. K. Galwey, in *Comprehensive chemical kinetics*, Vol. 22C. H. Bamford, C. F. H. Tipper), Elsevier, Amsterdam, **1980**.
- [129] H. Schmalzried, *Chemical Kinetics of Solids*, VCH, Weinheim, (1995).
- [130] B. Hasse, Ruhr-Universität Bochum, (2001).
- [131] M. Eppele, H. K. Cammenga, *J. Therm. Anal.*, **38**, (1992), 619.
- [132] M. Eppele, H. K. Cammenga, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **96**, (1992), 1774.
- [133] M. Eppele, *J. Therm. Anal.*, **42**, (1994), 559.
- [134] O. Herzberg, Dissertation, Universität Hamburg, Hamburg, (2000).
- [135] G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl, *Dispersionen und Emulsionen. Einführung in die Kolloidik feinverteilter Stoffe einschließlich der Tonminerale*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, (1997).
- [136] H. Du, J. D. Miller, *J. Phys. Chem. C*, **111**, (2007), 10013.
- [137] L. M. Russel, J. Ming, *J. Chem. Phys.*, **116**, (2002), 311.

- [138] R. Bahadur, L. M. Russell, *J. Chem. Phys.*, **129**, (2008), 094508.
- [139] G. Biskos, A. Malinowski, L. M. Russell, P. R. Buseck, S. T. Martin, *Aerosol Sci. Technol.*, **40**, (2006), 97
- [140] G. Biskos, D. Paulsen, L. M. Russell, P. R. Buseck, S. T. Martin, *Atmos. Chem. Phys.*, **6**, (2006), 4633.
- [141] G. Biskos, L. M. Russell, P. R. Buseck, S. T. Martin, *Geophys. Res. Lett.*, **33**, (2006), 4.
- [142] E. Doehne, *Microchim. Acta*, **155**, (2006), 45.
- [143] K. Park, J.-S. Kim, A. Miller, *J. Nanopart. Res.*, **11**, (2009), 175.
- [144] M. E. Wise, G. Biskos, S. T. Martin, L. M. Russell, P. R. Buseck, *Aerosol Sci. Technol.*, **39**, (2005), 849
- [145] A. Lähde, J. Raula, E. Kauppinen, *J. Nanopart. Res.*, **10**, (2008), 121.
- [146] G. Ozin, A. Arsenault, *Nanochemistry. A Chemical Approach to Nanomaterials*, Springer, New York, (2005).
- [147] G. Schmid, *Nanoparticles. From Theory to Application*, Wiley-VCH, Weinheim, (2004).
- [148] C. Paal, G. Kühn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **41**, (1908), 51.
- [149] C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **39**, (1906), 1436.
- [150] C. Paal, G. Kühn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **39**, (1906), 2859.
- [151] J. B. L. Rome de l'Isle, *Crystallographie*, Paris, (1783).
- [152] A. Singh, S. Chakraborty, B. Ganguly, *Langmuir*, **23**, (2007), 5406.
- [153] E. Kirkova, R. Nikolaeva, *Cryst. Res. Technol.*, **6**, (1971), 741.
- [154] N. Radenovic, W. van Enkevort, P. Verwer, E. Vlieg, *Surf. Sci.*, **523**, (2003), 307.
- [155] N. Radenovic, W. van Enkevort, D. Kaminski, M. Heijna, E. Vlieg, *Surf. Sci.*, **599**, (2005), 196.
- [156] A. Singh, M. K. Kesharwani, B. Ganguly, *Cryst. Growth Des.*, **9**, (2008), 77.
- [157] B. Giese, H. Horler, M. Leising, *Chem. Ber.*, **119**, (1986), 444.
- [158] Y. Cai, B. P. Roberts, D. A. Tocher, S. A. Barnett, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, (2004), 2517.
- [159] *SDBS-Spectral Data Base for Organic Compounds*, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST).
- [160] M. L. Bender, J. Figueras, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, (1953), 6304.
- [161] S. P. Pinho, E. A. Macedo, *J. Chem. Eng. Data*, **50**, (2004), 29.
- [162] J. C. Jung, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Heterocycles*, **65**, (2005), 77.
- [163] J.-C. Jung, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Tetrahedron*, **58**, (2002), 3639.
- [164] J. Skarzewski, *Tetrahedron*, **45**, (1989), 4593.
- [165] T. Annen, M. Epple, *Dalton Trans.*, **in press**.
- [166] A. Singh, B. Ganguly, *Mol. Simulat.*, **34**, (2008), 973.
- [167] J. R. Jones, P. D. Lee, L. L. Hench, *Phil. Trans. R. Soc. A* **364**, (2006), 263.
- [168] J. S. Colton, N. P. Suh, *Polym. Eng. Sci.*, **27**, (1987), 500.

- [169] J. S. Colton, N. P. Suh, *Polym. Eng. Sci.*, **27**, (1987), 485.
- [170] J. S. Colton, N. P. Suh, *Polym. Eng. Sci.*, **27**, (1987), 493.
- [171] S. L. Ishaug-Riley, G. M. Crane, A. Gurlek, M. J. Miller, A. W. Yasko, M. J. Yaszemski, A. G. Mikos, *J. Biomed. Mater. Res.*, **36**, (1997), 1.
- [172] S. F. Hulbert, S. J. Morrison, J. J. Klawitter, *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, (1971), 269.
- [173] D. Stauffer, A. Aharony, *Introduction to Percolation Theory*, Taylor and Fransis, London, (1994).
- [174] M. H. Sheridan, L. D. Shea, M. C. Peters, D. J. Mooney, *J. Controlled Release*, **64**, (2000), 91.
- [175] X. R. Teng, J. Ren, S. Y. Gu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **81B**, (2007), 185.
- [176] H. Eufinger, M. Wehmöller, A. Harders, L. Heuser, *J. Craniomaxillofac. Surg.*, **24**, (1995), 104.
- [177] H. Eufinger, M. Wehmöller, E. Machtens, L. Heuser, A. Harders, D. Kruse, *J. Craniomaxillofac. Surg.*, **23**, (1995), 175.
- [178] H. Eufinger, A. R. M. Wittkamp, M. Wehmöller, F. W. Zonnefeld, *J. Craniomaxillofac. Surg.*, **26**, (1998), 373.
- [179] H. M. Kim, T. Miyazaki, T. Kokubo, T. Nakamura, in *Bioceramics 13, Revised simulated body fluid*, **192-195**, Trans Tech Publ., Switzerland, (2001), 47.
- [180] T. Kokubo, *Thermochim. Acta*, **280/281**, (1996), 479.
- [181] T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi, T. Yamamuro, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, (1990), 721.
- [182] K. E. Uhrich, S. M. Cannizzaro, R. S. Langer, K. M. Shakesheff, *Chem. Rev.*, **99**, (1999), 3181.
- [183] R. F. Falk, T. W. Randolph, *Pharm. Res.*, **15**, (1998), 1233.
- [184] J. Mauduit, N. Bukh, M. Vert, *J. Controlled Release*, **25**, (1993), 43.
- [185] Z. Modrzejewska, G. Rogacki, R. Zarzycki, *Inz. Chem. Procesowa* **25**, (2004), 1321.
- [186] D. Tadic, T. Welzel, P. Seidel, E. Wüst, E. Dingeldein, M. Epple, *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*, **35**, (2004), 1001.
- [187] S. S. Sampath, D. H. Robinson, *J. Pharm. Sci.*, **79**, (1990), 428.
- [188] R. Gruber, H. Weich, C. Dullin, H. Schliephake, *Clinical Oral Implants Research*, **20**, (2009), 24.
- [189] H. Schliephake, H. A. Weich, J. Schulz, R. Gruber, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **83A**, (2007), 455.
- [190] M. Wehmöller, K. Neuking, M. Epple, T. Annen, H. Eufinger, *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*, **37**, (2006), 413.
- [191] D. Leopold, in *Schädel- Hirn- und Mehrfach Verletzungen, Pathogenese des Schädel-Hirn-Traumas*, Barth, Leipzig, (1985), 26.
- [192] B. Brinkmann, B. Madea, *Handbuch gerichtliche Medizin*, Springer-Verlag, Berlin, (2004).
- [193] G. Perego, G. D. Cella, C. Bastioli, *J. Appl. Polym. Sci.*, **59**, (1996), 37.

- [194] W. Heidemann, S. Jeschkeit, K. Ruffieux, J. H. Fischer, E. Wintermantel, K. L. Gerlach, *Biomed. Technik*, **46**, (2001), 236.
- [195] T. Kasuga, S. Y. Ozaki, T. Hayakawa, M. Nogami, Y. Abe, Y. Ota, *J. Mater. Sci. Lett.*, **18**, (1999), 2021.
- [196] T. Kasuga, H. Maeda, K. Kato, M. Nogami, K. Hata, M. Ueda, *Biomaterials*, **24**, (2003), 3247.
- [197] L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, **81**, (1998), 1705.
- [198] T. M. Turner, *J. Bone and Joint Surg.*, **68-A**, (1986), 1396.
- [199] T. Kasuga, Y. Ota, M. Nogami, Y. Abe, *Biomaterials*, **22**, (2001), 19.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
BMP	<i>bone morphogenetic protein</i>
Carbonat-ACP	carbonathaltiges, amorphes Calciumphosphat
CAD	<i>computer aided design</i>
CAM	<i>computer aided manufacturing</i>
CT	Computertomographie
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
EDX	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
ICDD	<i>International Centre for Diffraction Data</i>
REM	Rasterelektronenmikroskopie
IR	Infrarot
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PDLLA	Poly(<i>D,L</i> -lactid)
PFA	Perfluor-Alkoxy-Polymere
PGA	Polyglycolid
PLA	Poly(lactid)
PLLA	Poly(<i>L</i> -lactid)
PTFE	Poly(tetrafluorethylen)
REM	Rasterelektronenmikroskopie
TG	Thermogravimetrie
UV	Ultraviolett
Vol.-%	Volumenprozent
XRD	Röntgenpulverdiffraktometrie

7.2 Gefahrstoffe und Entsorgung

Acetylchlorid	Fluka	F, C	R: 11-14-334 S: 1/2-9-16-26-45	E ₁
Ammoniak (33 %)	Riedel de Haën	C, N	R 34-50 S 26- 36/37/39-45-61	E ₁
Benzol	J. T. Baker	F, T	R: 45-46-48/23/24/25-11- 36/38-65 S: 53-54	E ₃
Chloressigsäure	Fluka	T, N	R: 23/24/25-34-50 S: 1/2-26-36/37/39-45-61-63	E ₂
Dichlormethan	Acros	Xn	R: 40 S: 23-24/25-36/37	E ₃
Ethanol	Sigma Aldrich	F	R 11 S 7-16	E ₃
Malonsäurediethylester	Fluka	X	R: - S: 24/25	E ₃
Natrium	Fluka	F, C	R 14/15-34 S 5.3-8-43.7-45	E ₄
Natriumhydroxid	J. T. Baker	C	R: 35 S: 1/2-26-37/39-45	E ₁
Phenacylchlorid	Fluka	T	R: 25-36/37/38-42/43 S: 22-26-36/37/39-45	E ₅
Phosphorpentoxid	Acros	C	R: 35 S: 1/2-22-26-45	E ₁
Silbernitrat	Roth	O, C, N	R: 8-34-50/53 S: 1/2-26-36/37/39-45-60-61	E ₆
Toluol	J. T. Baker	F, Xn	R: 11-38-48/20-63-65-67 S: 2-36/37-62	E ₃

- E₁: Mit H₂O verdünnen, neutralisieren und in den Ausguss geben.
E₂: In Ethanol gelöst neutralisieren und in Abfallbehälter für organische Lösemittel geben.
E₃: In Abfallbehälter für organische Lösemittel geben.
E₄: In 2-Propanol lösen, die Lösung neutralisieren und in E₃ geben.
E₅: Derivatisierung mit Natriumethanolat in Ethanol und in E₃ geben.
E₆: Der Sondermüllbeseitigung zuführen.

7.3 Publikationsliste

Reguläre Publikationen in referierten wissenschaftlichen Fachzeitschriften

M. Wehmöller, K. Neuking, M. Epple, T. Annen, H. Eufinger, „*Mechanical characteristics of functionally graded biodegradable implants for skull bone reconstruction*“, Mat.-wiss. u. Werkstofftech., **37**, (2006), 413.

T. Annen, M. Epple, „On the formation of poly(3-hydroxybutyrate) by thermolysis of metal 3-halogenobutyrate in the absence of a solvent“, Thermochim. Acta, **473**, (2008), 19.

T. Annen, M. Epple, „*A facile synthesis of dispersable NaCl nanocrystals*“, Dalton Trans., **in press**

Wissenschaftliche Vorträge (P=Poster, V=Vortrag)

13. Heiligenstädter Kolloquium "Technische Systeme für Biotechnologie und Umwelt", Heiligenstadt, 25.-27.09.2006, T. Annen, M. Wehmöller, H. Eufinger, M. Epple, „*Individuelle bioresorbierbare Schädelimplantate*“ (P)

41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT), Aachen, 26.-29.09.2007, „*Individueller biodegradierbarer Knochenersatz zur Schädeldachrekonstruktion im Tiermodell*“ (V)

German-Ukrainian Symposium on Nanoscience and Nanotechnology 2008, 22.-25.09.2008, Essen, T. Annen, M. Epple „*Sub-micrometer sized alkali metal halides as water-soluble templates for the synthesis of polymeric nanostructures*“ (P)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien (DGBM) 2008, 20.-22.11.2008, Hamburg, T. Annen, M. Epple „*Kontrollierte Wirkstofffreisetzung aus einem porösen Polylactid-Calciumcarbonat-Knochenersatzmaterial*“ (P)

18. Ulm-Freiburger Kalorimetrietage 2009, Freiberg, 18.-20.03.2009, T. Annen, M. Epple, „*Submikrometergroße Alkalimetallhalogenide als wasserlösliche Template zur Darstellung hierarchisch poröser Schäume*“ (V)

7.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : Thomas Annen
Geburtsdatum: 02. August 1979
Geburtsort: Duisburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Berufserfahrung

04.2005-12.2009: Wissenschaftlicher Assistent im Anorganisch-
Chemischen Fortgeschrittenenpraktikum
01.2006-09.2009: Promotion an der Universität Duisburg-Essen

Auslandsaufenthalte

02.2009: Forschungsaufenthalt an der Universität Madrid im
Arbeitskreis Prof. Dr. M. Vallet-Regi

Studium

2000: Beginn des Chemiestudiums an der Universität Essen
2002: Vordiplom (Note: Ø 2,0)
04.2005-09.2005: Diplomarbeit im Lehrstuhl für Anorganische Chemie
bei Prof. Dr. M. Epple (Note: 1,0)
09.2005: Abschluss als Diplom-Chemiker (Gesamtnote: Ø 1,2)

Wehersatzdienst

08.1999-06.2000: Zivildienst

Weiterer Bildungsweg

1990-1999 Erzbischöfliches St. Suitbertus Gymnasium,
Düsseldorf-Kaiserswerth, Erwerb der Hochschulreife
1986-1990 Katholische Grundschule Böhmerstraße, Duisburg-
Buchholz

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel

„Herstellung von porösen Polymeren durch Verwendung von nanoskopischen Alkalimetallhalogeniden und überkritischem Kohlendioxid“

eigenständig verfasst und keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich die Arbeit in dieser oder ähnlicher Form bei keiner anderen Fakultät eingereicht habe.

Essen, im Oktober 2009

Thomas Annen

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt...

Prof. Dr. Matthias Epple, für die stete Unterstützung und die Geduld, die er insbesondere über die letzten Monate mit dem Verfasser dieser Arbeit hatte.

Prof. Dr. Mathias Ulbricht, für die Übernahme des Koreferats.

Dipl. Chem. Jörg Diendorf, für das gewissenhafte Lesen und Korrigieren dieser Arbeit.

Ursula Giebel, für ihre Selbstlosigkeit, ihre gute Seele und den Weihnachtsmann am NMR.

Carola Fischer, für die Erstellung von zahllosen technischen Zeichnungen, Teflonformen und anderen Basteleien.

Barbara Nota, für all die immer wieder notwendigen Orientierungshilfen im unbürokratischen Dschungel.

Dipl. Ing. Smail Boukercha, für die Einweisung und die Hilfestellung am Rasterelektronenmikroskop.

Veronika Hiltenkamp und Kerstin Brauner, für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Dr. Holger Nebel, für die geniale Einrichtung des neuen Labors und die Hilfe bei der Erziehung von Herrn Diendorf.

Prof. Dr. Dr. Harald Eufinger und Dr.-Ing. Michael Wehmöller, für die ausgezeichnete interdisziplinäre Zusammenarbeit auf dem Gebiet der bioresorbierbaren Implantate.

Dr. Markus Neumann, für das ein oder andere gemeinsame Bierchen bei gemeinsamen Fußballabenden.

Dr. Karthivel Ganesan, für die gegenseitige Absicherung im Labor zu später Stunde.

Fabiola Hernández Rivero, für die Hilfe bei den mechanischen Messungen und die Instandsetzung der Universal Prüfmaschine.

Sämtlichen Kollegen und Kolleginnen im Arbeitskreis, für das Abnehmen der verschiedensten Arbeiten, wenn es gerade mal wieder zeitlich eng wurde.

Mein ganz besonderer Dank gilt...

Der Musik, und all jenen, die wissen wie sie funktioniert und wie sie zu genießen ist.

Dem Vokka, weil er beides weiß. Save the vinyl, dude!

Dipl. Chem. Manuel Neumeier, für die kleinen Pausen, das *whisky tasting*, den Musiktransfer, die Konzertbesuche und mehr.

Dipl. Chem. Jan Klesing, für das Sonnenbaden im Februar und sein herrlich erfrischendes Wesen. Wer ist hier der Filou?

Dipl. Chem. Dirk Piesik, für das gemeinsame Studium und die Erfahrung Linsensuppe auch mal mit Senf gegessen zu haben.

Dipl. Chem. Thorsten Peitsch, für die Besuche beim Afghanen und die an- und abschließenden Feierabenddiskussionen.

Dem Andy, weil du nicht nur redest sondern auch viel sagst.

Dem Görgen, für ein fast zwanzigjähriges gemeinsames Dasein.

Dem Arslan, für die ein oder andere herrlich entspannte Teestunde und gemeinsame Plattenkäufe. Groove is in the heart!

Albert Adam Taylor, für eine absolut gute Zeit in Chicago und den privaten Englischunterricht.

Dem Bruder, einfach weil du Bruder bist.

Den Eltern, für das Aufziehen, die Erziehung und die Nahrung.

Der Oma und dem Opa, für unbeschreiblich viel.

Dem Selbstlosen e.V., für die in letzter Zeit vielleicht etwas zu kurz gekommenen Sonntagskicks.

Und zu guter Letzt, **dem Internet, Ray Tomlinson und einem Abend im „Banditen wie wir“**. Der Rest ist einfach eine wundervolle Geschichte. Danke.